Aus der Universitätskinderklinik in Marburg an der Lahn
Komm. Direktoren: Prof. Dr. med. J. Dittrich
Prof. Dr. med. U. Willenbockel

ZUM ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL
- LITERATURÜBERBLICK -
RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG UND KASUISTIK DES PATIENTENGUTES DER MARBURGER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ROLF KEITZER
aus Angersbach

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitätskinderklinik in Marburg an der Lahn
Komm. Direktoren: Prof. Dr. med. J. Dittrich
Prof. Dr. med. U. Willenbockel

ZUM ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL - LITERATURÜBERBLICK - RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG UND KASUISTIK DES PATIENTENGUTES DER MARBURGER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ROLF KEITZER
aus Angersbach

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 15.12.1978
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. J. Dittrich
Correferent: Dr. med. E. Latta

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A)	ALLGEMEINER ABSCHNITT	
1.	Einleitung	
1.1.	Problematik	1
1.2.	Ziel der Arbeit	1
2.	Proteinase-Inhibitoren (Pi)	
2.1.	Zur Geschichte der Pi-Forschung	3
2.2.	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Proteinase-Inhibitoren	4
2.3.	Biologische Daten	6
2.4.	Funktionen von Proteinase-Inhibitoren	8
3.	Alpha-1-Antitrypsin	
3.1.	Nomenklatur	10
3.2.	Charakteristika	10
3.3.	Genetik	12
3.3.1.	Das Pi System	12
3.3.1.1.	Zweidimensionale Elektrophorese nach Fagerhol	13
3.3.1.2.	Elektrofokussierung auf Polyacrylamid Gel	13
3.3.2.	Phänotyp und Alpha-1-Antitrypsinspiegel	14
3.3.3.	Phänotypverteilung	15
3.3.4.	Meßprinzipien	17
3.3.4.1.	Screeningsmethoden	17

		Seite
3.3.4.1.1.	Celluloseacetatfolien (CAF) - Elektrophorese	17
3.3.4.1.2.	"Raketentechnik"	18
3.3.4.2.	Funktionelle Messung	19
3.3.4.3.	Die Bestimmung des A^1AT-Serumspiegels	20
3.3.4.4.	Auswahl der Methode	22
4.	Alpha-1-Antitrypsin und Krankheit	
4.1.	Veränderungen der Serumspiegel	23
4.2.	Lungenerkrankung	25
4.2.1.	Klinische und pathologische Besonderheiten	25
4.2.2.	Erkrankungsrisiko	26
4.2.2.1.	Bei Pi ZZ	26
4.2.2.2.	Bei Heterozygotie	28
4.2.2.3.	Pathomechanismus bei Lungenerkrankung	29
4.3.	Lebererkrankung	30
4.3.1.	Manifestation und Prognose bei Pi ZZ	30
4.3.2.	Heterozygotenrisiko	34
4.3.3.	Pathomorphologische Leberbefunde	34
4.3.3.1.	Charakteristika bei Trägern des Allels Pi Z	34
4.3.3.2.	Histologie bei Pi ZZ mit Hepatopathie	35
4.3.4.	Pathogenetische Modelle	36
4.4.	Weitere bei A^1AT-Mangel beschriebene Krankheitsbilder	37

		Seite
5.	Molekulare Grundlagen des Defekts	39
B)	SPEZIELLER ABSCHNITT	
6.	Methodisches Vorgehen und Patienten-auswahl	40
7.	Ergebnisse der Untersuchung	42
8.	Phänotypbestimmung durch Elektro-fokussierung	44
9.	Kasuistik und Familienuntersuchung	48
10.	Epikrise und Diskussion	62
11.	Prophylaxe und therapeutische Ansätze	67
12.	Zusammenfassung	70
13.	Tabellarischer Anhang	72
14.	Literaturverzeichnis	77

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0051

1. Einleitung

1.1. Problematik

Alpha-1-Antitrypsin (A1AT), ein Proteinase-Inhibitor (Pi) mit breitem Wirkungsspektrum, weist von allen Antiproteasen den höchsten Serumspiegel auf, der bei Entzündungen und durch andere Stimuli auf ein Mehrfaches des Ausgangswertes ansteigen kann. Etwa 90 % der gesamten antitryptischen Serumaktivität sind auf die Wirkung von A1AT zurückzuführen (2).

Die Beschreibung der Syntropie zwischen schwerem A1AT-Mangel und Lungenemphysem durch Laurell und Eriksson 1963 (104) war Ausgangspunkt für die Entwicklung eines neuen Modells zur Pathogenese des Lungenemphysems. (Kap.3.2.2.3.)
1969 folgte die Entdeckung des Zusammenhanges von frühkindlicher Hepatopathie und schwerem A1AT-Mangel durch Sharp et al. (160).
Trotz der Veröffentlichung einer Fülle von Einzelbeobachtungen ist der Nachweis der Korrelation eines weiteren Krankheitsbildes mit diesem Antiproteasenmangel bisher nicht gesichert.

Nachdem Eriksson 1965 (39) zunächst einen rezessiven Erbmodus für die Defektvarianten postuliert hatte, ist inzwischen ein autosomal kodominanter Erbgang nachgewiesen (50).

Anhaltspunkte für die Erkennung homozygoter - oft auch heterozygoter - Mangelzustände können der Alpha-1-Globulinbande der Routineserumelektrophorese entnommen werden, da mengenmäßig etwa 90 % dieser Bande auf A1AT entfallen (116).

1.2. Ziel der Arbeit

Im ersten Teil der Arbeit soll - nach einem historischen Überblick über die Entwicklungen auf dem Gebiet der Proteinase-

inhibitoren - der aktuelle Kenntnisstand über Alpha-1-Antitrypsin und die Beziehung der Mangelvarianten zu verschiedenen Erkrankungen dargestellt werden.

Der zweite Abschnitt beinhaltet eigene Untersuchungen. Es erfolgt eine Auswahl und Nachuntersuchung ehemaliger ambulanter und stationärer Patienten der Marburger Universitäts-Kinderklinik, mit dem Ziel, bisher unerkannt gebliebene Fälle von Alpha-1-Antitrypsinmangel aufzudecken.
Als primäres Auswahlkriterium dient ein sehr niedriger Alpha-1-Globulinanteil in einer der seit 1969 im Labor der Kinderklinik routinemäßig durchgeführten Serumelektrophoresen auf Celluloseacetat Folien.
Zur engeren Auswahl der Patienten wird der Verlauf der Extinktionskurven im Alpha-1-Globulinbereich herangezogen. Fälle mit nachgewiesenem A1AT-Mangel werden in einer Kasuistik dargestellt.
Aus eigener Untersuchung und Literatur werden Hinweise zur Diagnostik, Beratung und Behandlung von Patienten mit A1AT-Mangel aufgezeigt.

2. Proteinase-Inhibitoren (Pi)

2.1. Zur Geschichte der Pi-Forschung

Camus und Gley, sowie Hahn beobachteten 1897 zum ersten Mal, daß Humanserum die proeolytische Aktivität von Trypsin hemmt.

1900 konnte Landsteiner (101) durch Fällungsmethoden zeigen, daß der überwiegende Teil der inhibitorischen Serumkomponente der "Albuminfraktion" zuzuordnen war, wonach eine Zugehörigkeit der Antiproteasen zu den Immunglobulinen ausgeschlossen wurde.

Eine Zunahme der antitryptischen Serumaktivität in der akuten Phase von entzündlichen Erkrankungen war schon um die Jahrhundertwende bekannt (11) es folgten ähnliche Beobachtungen in der Gravidität (65) sowie bei malignen Krankheiten (37).

Andere Forscher setzten die von Landsteiner begonnene Isolierung der Pi fort; so gelang Schmitz 1938 (152) die erste Reindarstellung eines Proteinase-Inhibitors unter Verwendung von Präzipitationsmethoden, die jedoch mit dem Nachteil der Teildenaturierung von Proteinen behaftet - eine exakte Determinierung nicht zuließen.

Erst nach Einführung elektrophoretischer Methoden konnte Jacobsson 1953 (79) den Hauptanteil der antiproteolytischen Serumwirkung innerhalb der Alpha-1-Globulinfraktion nachweisen.

1955 isolierten Schultze et al. (154) in den Behringwerken das Alpha-1-3.5.Glykoprotein, über dessen Hemmwirkung gegenüber Proteinasen damals noch keine Beobachtungen vorlagen und das sich als identisch mit dem 1959 von Bundy und Mehl (25) beschriebenen Proteinase-Inhibitor Alpha-1-Antitrypsin herausstellte.

Schwick und Heimburger 1966 (157) wiesen unter Verwendung der Fibrinagar-Elektrophorese vier unterschiedlich wandernde Zo-

nen mit inhibitorischer Wirkung gegenüber Proteasen nach, wobei die Hemmung der trypsininduzierten Hydrolyse von Fibrin als Wirknachweis diente.

Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind insgesamt 6 Proteinase-Inhibitoren rein dargestellt (Tab.1), weitere sind beschrieben, jedoch noch nicht genauer charakterisiert (66,96).

2.2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Proteinase-Inhibitoren

Alle Pi erweisen sich - hinsichtlich ihrer Denaturierung - als sehr empfindlich gegenüber Fraktionierungsmethoden. Eine Auftrennung gelingt am besten mit Hilfe der Polyacrylamidgel-Elektrophorese (72).
Hier wandern die niedermolekularen Alpha-1-globuline - Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-1-Chymotrypsin - am schnellsten, mittlere Wanderungsgeschwindigkeit zeigen der Inter-Alpha-Trypsin-Inhibitor und Antithrombin III, während das höhermolekulare Alpha-2-Makroglobulin - in der Nähe der Ausgangszone bleibt (72,93,127).

Sämtliche Pi gehören zu den Glykoproteinen, ihre physikalisch-chemischen Daten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Hinsichtlich ihrer Masse besitzen etwa 10 % aller Plasmaproteine antiproteolytische Eigenschaften, wobei die Summe der molaren Konzentrationen der übrigen 5 Pi nur 40 % der molaren Konzentration von A1AT beträgt.

Die exakte Determination und Mengenbestimmung der Pi geschieht mit immunologischer Technik.
Um die benötigten Antiseren zu gewinnen, bedient man sich der Immunisierung von Kaninchen mit gereinigten Antiproteasen.

Kreuzaktionen der Pi untereinander wurden bisher nicht beschrieben (72,127).

Tabelle 1: modifiziert nach Heimburger et al. (72)

Physikalisch-chemische Daten der Proteinase-Inhibitoren:

Inhibitor	Serum-konz. mg % ± s	Mol.gew.	Konz.in Mikromol.	Pepid-anteil/%	Kohlenhydrat-anteil/%
Alpha-1-Antitrypsin	290 ± 45	54.000	54,0	86	12,2
Alpha-1-Antichymotrypsin	49 ± 6,5	69.000	7,0	73	24,6
Inter-Alpha-Trypsininhibitor	50	160.000	3,1	90	8,4
Antithrombin III	29 ± 3	65.000	4,5	85	13,4
C 1 - Inaktivator	23,5 ± 3	104.000	2,3	65	34,7
Alpha-2-Makroglobulin	260 ± 70	820.000	3,3	92	7,7
Gesamtkonz. aller Pi im Serum	701,5				

2.3. Biologische Daten

Die Pi mit den höchsten Serumspiegeln - Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-2-Makroglobulin - besitzen in vitro auch das breiteste Wirkspektrum gegen Proteasen (Tab.3).
Lediglich ein einziger Inhibitor - Alpha-1-Chymotrypsin - fällt durch eine monospezifische Hemmung von Chymotrypsin auf, alle übrigen sind hinsichtlich ihrer Funktion polyvalent.

Erkrankungen, die auf genetisch bedingtem Fehlen einzelner Antiproteasen beruhen, lieferten wichtige Ansätze zur Aufklärung der biologischen Wirkung von Pi (Tab.2).
In Tabelle 2 sind die bisher bekannten Plasmaproteinmangelzustände mit den zugehörigen klinischen Korrelaten aufgeführt.

Tabelle 2: übersetzt nach Alper (6)

Plasmaproteinmangelzustände und klinische Korrelate:

Proteinmangel	klinisches Bild
Albumin	Ödemneigung
Alpha-1-Antitrypsin	Hepatopathie, Lungenemphysem
Transferrin	therapieresistente Eisenmangelanämie
Cholinesterase	verstärkte Wirkung von Succinylcholin bei Narkosen
IgG, IgM, IgA	gesteigerte Infektanfälligkeit
C 3	gesteigerte Infektanfälligkeit
C 3 Inaktivator	gesteigerte Infektanfälligkeit
Ceruloplasmin	Wilsonsche Krankheit (Leber- und ZNS-Erkrankungen)
C 1 Inhibitor	hereditäres angioneurotisches Ödem (episodische Ödeme von Haut, Luftwegen, Gastrointestinaltrakt)
Fibrinogen	leichte Blutungsneigung
Antithrombin III	venöse Thrombodiathese
C 2	ähnliches Bild wie Erythematodes
Alpha-1-Chymotrypsin	fragliche Allergieneigung
Alpha-Lipoprotein	Fettablagerung in Milz, Leber, Tonsillen (Tangier-Krankheit)
Beta-Lipoprotein	Akanthocytose, Dysfunktion der peripheren Nerven, gastrointest. Symptome (Bassen-Kornzweig-Syndrom)

2.4. Funktionen von Proteinase-Inhibitoren

Den Pi obliegt nach den bisher vorliegenden Daten eine wichtige Kontrollfunktion bei der Regulation proteolytischer Kaskadensysteme, wie sie Komplementaktivierung, Kininfreisetzung, sowie Koagulation und Fibrinolyse darstellen (Tab.3).
Ebenso ist bei der Inaktivierung und Limitierung proteolytischer Enzyme aus Leukozyten und Bakterien im Verlauf entzündlicher Prozesse eine entscheidende Mitwirkung in vitro nachgewiesen (72,163).
Als Interaktionsmechanismus zwischen Proteinase und deren Inhibitor nehmen Ozawa und Laskowski (138) die Bildung eines reversiblen Komplexes mit einer Blockierung des aktiven Zentrums der Proteinase an.

Tabelle 3: modifiziert nach Heimburger et al. (72) und Grob (66)

Wirkungsspektrum von Proteinase-Inhibitoren

Proteinase	Funktion	A1AT	A1X	IAI	ATIII	C1INA	A2M
Thrombin F IIa	Blut-gerinnung	-	-	-	+	-	+
Faktor Xa		-	-	-	+	-	-
Faktor XIa		-	-	-	?	+	-
Faktor XIIa		-	-	-	-	+	-
Plasmin	Fibrinolyse	+	-	-	±	+	+
Komplement C	Komplement-aktivierung	-	-	?	-	+	-
Prekalikrein-aktivator	Kinin-freisetzung	?	?	-	-	+	-
Plasmakalikrein		+	-	-	-	+	+
Acrosin	Befruchtung	+	-	+	+	-	+
Trypsin	pankreatische Hydrolyse	+	-	+	+	±	+
Chymotrypsin		+	+	±	-	±	+
Elastase	Phagocytose	+	-	-	-	-	+
Kollagenase		+	-	-	-	-	+
Cathepsin D		+	-	-	?	?	+

Abkürzungen:
A1AT : Alpha-1-Antitrypsin
A1X : Alpha-1-Chymotrypsin
IAI : Inter-Alpha-Trypsininhibitor
ATIII: Antithrombin III
C1INA: C1- Inaktivator
A2M : Alpha-2-Makroglobulin

3. Alpha-1-Antitrypsin

3.1. Nomenklatur

Alpha 1-3.5. Glykoprotein, Alpha-1-Trypsin-Inhibitor und Alpha-1-Glykoprotein sind früher benutzte Synonyma für den Proteinase-Inhibitor, dessen Bezeichnung als Alpha-1-Antitrypsin sich in den letzten Jahren generell durchgesetzt hat (23,127).
Es handelt sich - wie aus dieser Benennung fälschlicherweise abgeleitet werden könnte - weder um einen Antikörper, noch ist die Hemmwirkung auf das Trypsin begrenzt; vielmehr bezieht sich der erste Teil des Namens auf die Wanderung im Bereich der Alpha-1-Globulinbande bei der elektrophoretischen Auftrennung der Serumproteine. Die zweite Hälfte der Bezeichnung geht zurück auf die Beobachtung einer Hemmung der proteolytischen Aktivität von Trypsin in vitro.

3.2. Charakteristika

A1AT ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 54 000 bei einem Peptidananteil von 86 %, Kohlenhydratanteil von 12 % und 3,5 % Neuraminsäure (92,95).

Außer im Serum ist es in den meisten anderen Flüssigkeitskompartimenten des Körpers nachweisbar, wobei das niedrige Molekulargewicht einen Übertritt in andere Medien erleichtert (Tabelle 1), als alleiniger Syntheseort ist die Leber nachgewiesen (127).
Die Halbwertzeit im Serum für A1AT beträgt 3 bis 6 Tage (96, 119).

Als Proteinase-Inhibitor besitzt es ein sehr breites Wirkungsspektrum und hemmt eine Vielzahl endo- und exogener Proteinasen (Tab.5).

Tabelle 4:

Nachweisbarkeit von Alpha-1-Antitrypsin in verschiedenen Kompartimenten des Körpers
nach verschiedenen Autoren (64,92,95,166,172,182)

Serum
Liquor
Nasensekret
Bronchialsekret
Tränenflüssigkeit
Speichel
Duodenalsaft
Faeces
Urin
Kolostrum
Muttermilch
Cervicalschleim
Amnionflüssigkeit
Sperma

Tabelle 5:

Hemmspektrum von Alpha-1-Antitrypsin
nach verschiedenen Autoren (66,92,127,159,166,167,180)

Trypsin
Chymotrypsin
Pankreas - Elastase
Plasmakallikrein
Plasmin
Leukozytenenzyme (Elastase, Kollagenase, Kathepsin D, Plasmin)
Acrosin
zahlreiche Proteinasen aus Bakterien und Pilzen

3.3. Genetik

3.3.1. Das Pi System

A^1AT kommt in einer Reihe genetisch determinierter Varianten vor, derzeit sind 30 verschiedene Allele beschrieben (92,95, 109), deren Phänotypen sich durch unterschiedliche elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit sowie durch ihre Serumspiegel unterscheiden.
Fagerhol und Gedde - Dahl 1969 (50) postulierten für alle Phänotypen ein System multipler, kodominanter Allele, in das sich alle bisherigen Ergebnisse problemlos einordnen lassen.
Der Genlocus wird in diesem sogenannten Pi-System (von proteinase inhibitor) vereinbarungsgemäß als Pi bezeichnet.
Die Benennung der einzelnen Allele erfolgt mit Großbuchstaben, wobei deren Reihenfolge im Alphabet sich von der Wanderungsgeschwindigkeit des Phänotyps in der Elektrophorese ableitet.
So weist der häufigste Phänotyp M (Produkt des Allels Pi M) eine mittlere Wanderungsgeschwindigkeit auf. Die Reihenfolge der Buchstaben im Alphabet nach M beinhaltet eine jeweils langsamere, beziehungsweise vor M eine entsprechend schnellere Wanderung des Genprodukts.
1973 wurde von Talamo et al. (174) erstmalig ein Fall von komplettem Fehlen des A^1AT beschrieben und als Genotyp Pi Null (homozygote Form) bezeichnet. Auf dem "International A^1AT Pi-System Workshop" 1974 (77) einigte man sich auf die Sprachform Pi Null und legte als Schreibweise für dieses Allel das Symbol Pi-fest, außerdem kam man überein, Individuen nur dann als Pi MM zu benennen, wenn die Möglichkeit des Vorhandenseins des Pi-Allels durch eine Familienuntersuchung ausgeräumt ist, in allen anderen Fällen soll - auch bei wahrscheinlicher Homozygotie - das Symbol Pi M verwendet werden, dies gilt sinngemäß für alle anderen Allele.
Bei heterozygoten Trägern dieses Nullallels (Pi-/Pi M) liegt der A^1AT-Serumspiegel bei etwa 50 % des Wertes für homozygote Personen (Pi M/Pi M), als Phänotyp ist dann nur Pi M nachweisbar.
Die Allelfrequenz für Pi - beträgt weniger als 0,001 (105).

3.3.1.1. Zweidimensionale Elektrophorese nach Fagerhol

Einzige Methode zur Ermittlung dieser Phänotypen war zunächst die zweidimensionale Stärkegel - Agarose - Immunelektrophorese nach Fagerhol (46).
Hierbei wird im Anschluß an eine Stärkegel-Elektrophorese bei pH 4,95 ein weiterer elektrophoretischer Schritt durchgeführt. Diese Wanderung erfolgt in einem elektrischen Feld, das senkrecht zum ersten Schritt angelegt ist; als Medium findet Agarose Gel (pH 8,6) Anwendung, der Antikörper gegen A1AT enthält. Es ergibt sich ein Muster mehrerer konfluierender Gipfel, deren Höhe in etwa der Serumkonzentration der jeweiligen A1AT-Variante entspricht (46,48).
Nachteile dieser Untersuchung sind die lange Versuchsdauer von 36 Stunden, eine Störquote von 10-20 % und die aufwendige Technik, die längere Erfahrung voraussetzt (4,46).

3.3.1.2. Elektrofokussierung auf Polyacrylamid Gel

Demgegenüber zeichnet sich die später eingeführte Phänotypbestimmung mit Elektrofokussierung auf Polyacrylamid durch einfachere Technik, schnellere Durchführung (Gesamtdauer ca. 3 Stunden), geringere Fehlerquote und gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus (4). Die Methode nutzt die unterschiedlichen isoelektrischen Punkte der Phänotypvarianten, die zwischen pH 4,2 und 4,65 liegen.
Bei der Wanderung im elektrischen Feld auf Polyacrylamid Gel entlang eines pH-Gradienten ergeben sich für den jeweiligen Phänotyp charakteristische Bandenmuster.
Die Auswertung kann durch direkte Betrachtung der gefärbten Platten erfolgen, in schwierigen Einzelfällen kann zur besseren Beurteilbarkeit eine photometrische Auswertung der Banden durchgeführt werden, zudem besteht die Möglichkeit eines zweiten elektrophoretischen Schritts in antikörperhaltigem Agarose Gel, entsprechend der Fagerhol'schen Methode (9).

Eine - bereits 1976 durch Johnson (83) erwähnte - Heterogenität des Phänotyps Pi M konnte durch die Einführung der Elektrofokussierung bestätigt werden, und es gelang die Identifizierung von 6 Untergruppen von Pi M, deren isoelektrische Punkte sich um weniger als 0,01 pH-Einheiten unterscheiden (56,60,70).
Eine Lagerung der Seren bei -20°C beeinträchtigt die Qualität der Bandenmuster nicht, lediglich wiederholtes Auftauen kann zu Schwierigkeiten bei der Identifikation des Phänotyps führen (Heimburger in 127).

3.3.2. Phänotyp und Alpha-1-Antitrypsinspiegel

Nach dem Modell des autosomal-kodominanten Erbganges setzt sich der A^1AT-Serumspiegel aus der Summe der von jedem einzelnen Allel kodierten Teilmengen zusammen (additive Genwirkung). Die bei Reihenuntersuchungen gefundenen Serumwerte bestätigen diese Theorie.
Die folgende Tabelle 6 gibt einen Überblick über die den verschiedenen Phänotypen in etwa zuzuordnenden Serumspiegel.

Tabelle 6:

A^1AT-Serumspiegel der wichtigsten Phänotypen in Prozent des Mittelwertes bei Pi MM:
(66,95,127)

Phänotyp	%
Pi M M	100
Pi M S	80 - 85
Pi S S	65
Pi M Z	55 - 70
Pi M Null	50
Pi S Z	35 - 40
Pi Z Z	5 - 15
Pi Null Null	Ø

3.3.3. Phänotypverteilung

In allen untersuchten Bevölkerungsgruppen ist das Allel Pi M mit einer mittleren Genfrequenz von 0,93 bei weitem am häufigsten vertreten.
Beim Vergleich verschiedener Populationen findet sich auch für diesen Genotyp nur eine sehr geringe Schwankungsbreite bei der Ermittlung der Genfrequenz.
Von Population zu Population ergeben sich bei den übrigen selteneren Genen meist erhebliche Unterschiede der Häufigkeitsangaben.
Die am meisten differierenden Angaben betreffen Pi S, dessen Vorkommen zwischen 0,002 und 0,112 schwankt. (Tab.7)
Alle Genotypen weisen eine in etwa ausgeglichene Geschlechtsverteilung auf (Fagerhol in 127).
Die Frequenz für das Pi Z Allel beträgt in der Gegend von Marburg 0,021 und liegt somit im obersten Häufigkeitsbereich (63, vgl. Tab.7).

In einem polymorphen genetischen System - wie dem Pi-System - muß von einer starken Selektion ausgegangen werden.
Nach Küppers 1971 (94) stimmen die meisten Humangenetiker darin überein, daß eine Inzidenz von über 2 % Heterozygoten eines bestimmten Gens in einer großen Population für eine Selektion der Träger dieses Gens spricht.
Da zumindest Homozygote des Pi Typs ZZ hinsichtlich der Hepatopathie eine Einschränkung der Chancen zur Erreichung eines fertilen Lebensalters erfahren, ist ein positiver Selektionsmechanismus am ehesten denkbar.

Als Hinweis auf eine gesteigerte Fertilität bei Trägern von Pi Varianten mit herabgesetztem A1AT-Serumspiegel lassen sich die Ergebnisse von Fagerhol und Gedde - Dahl jr. 1969 (50) deuten, die bei Frauen mit hoher Kinderzahl eine gesteigerte Frequenz der Mangelallele nachwiesen. Andere Untersucher fanden einen steilen Abfall der Konzentration von Pi im Cervicalschleim unmittelbar vor der Ovulation (155) - ob ein Anstieg der antitryptischen Aktivität im cervicalen Schleimpfropf zur Behinderung der Befruchtung führt, ist bisher nicht erwiesen.

In einer interessanten Hypothese geht Küppers (94) von einer höheren Erfolgsrate des Befruchtungsvorganges bei Mangelvarianten aus. Die in den Akrosomen der Spermatozoen lokalisierten Proteinasen sind für die Penetration in die Eizelle von Bedeutung (Akrosom-Reaktion), deren Hemmung durch Pi kann im Experiment eine Befruchtung verhindern. Umgekehrt wäre es denkbar, daß ein herabgesetzter A1AT-Spiegel in der Umgebung des Eis die Penetrationsfähigkeit der Spermien und somit die Befruchtungswahrscheinlichkeit verbessert.

Tabelle 7: Allelfrequenzen des Pi Systems

Bevölkerung	Zahl der untersuchten Probanden	Pi M	Pi S	Pi Z	Autoren
Norweger	2 830	0,946	0,023	0,016	Fagerhol 1967 (45)
Finnen	223	0,996	-	0,005	Fagerhol et al.1969 (50)
Deutsche	200	0,98	0,02	0,003	Küppers 1971 (93)
Deutsche	262	0,967	0,023	0,01	Goedde at al.1970 (62)
Deutsche	516	0,879	0,021	0,009	Kellermann und Walter 1970 (90)
Spanier	378	0,866	0,112	0,012	Fagerhol et al.1968 (52)
Griechen	400	0,959	0,003	0,016	Kellermann und Walter 1970 (90)
Ungarn	172	0,892	0,017	0,015	"
Iraner	271	0,884	0,022	0,022	"
Neger (Mozambique)	274	0,982	0,002	-	"
Inder (Brahmanen)	430	0,994	-	0,006	"
Amerikaner (USA)	2 285	0,940	0,034	0,011	Pierce et al. 1975 (142)

3.3.4. Meßprinzipien

3.3.4.1. Screeningsmethoden

3.3.4.1.1. Celluloseacetatfolien (CAF)-Elektrophorese

Die CAF-Elektrophorese ist eine an vielen Kliniken benutzte Routinemethode, die zu keiner weiteren Auftrennung der Einzelkomponenten der Alpha-1-Globuline führt und eine ausreichende Genauigkeit bei der quantitativen Bestimmung der einzelnen Eiweißfraktionen ermöglicht (26,76).
Da die Methode Ausgangspunkt der Untersuchung im speziellen Abschnitt bildet, soll ihre Anwendung kurz beschrieben werden.

Verwendung findet in der Universitäts-Kinderklinik die Elektrophoresekammer der Firma Boskamp (microphor^{R}) mit dem zugehörigen Netzgerät (pherostat), sowie Michaelispuffer und Folien gleichen Herstellers.
Bei der Durchführung werden die CAF-Folien zunächst mit Puffer getränkt, anschließend 2 Minuten zwischen Filterpapier gelagert und auf den Streifenträger der Elektrophoresekammer gespannt.

Von den zu untersuchenden Seren wird jeweils ein Tropfen auf eine Serumpalette mit eingravierten Kreisen aufgetragen und mit Hilfe eines Auftragstempels auf die Folie aufgebracht. Die Serumtrennung erfolgt nun in der geschlossenen und mit Michaelispuffer gefüllten Kammer mit einer Spannung von 250 Volt bei einer Trennzeit von 25 Minuten.
Nach beendeter Elektrophorese werden die Folien für 5 Minuten in Färbelösung (Amidoschwarz) gelegt, anschließend in 3 Entfärbebädern ca. 3 Minuten lang entfärbt, dann auf Objektträger aufgezogen und getrocknet. (Ausführliche Beschreibung in der Bedienungsanleitung zu Boskamp microphor.)
Die Folienauswertung erfolgt mit dem Extinktions-Integralschreiber Nr.3 der Firma Zeiss; dabei wird der Gesamtflächeninhalt zwischen der Extinktionskurve und deren Basislinie, sowie der Anteil der den Fraktionen entsprechenden Teilflächen durch Ver-

gleich der parallel geschriebenen Integralkurve mit der Extinktionskurve ermittelt. Die Übertragung der korrespondierenden Punkte sowie das Ablesen der relativen Prozentwerte aus der Gesamtfläche geschieht mittels zweier mitgelieferter Auswertlineale (Fa.Zeiss).

Tabelle 8:

In der Universitäts-Kinderklinik geltende Normalbereiche der Eiweißfraktionen in der CAF-Elektrophorese:

Fraktion	Normalbereich/rel.%/.
Albumin	55 - 70
Alpha-1-Globulin	1,5 - 5
Alpha-2-Globulin	4 - 10
Beta-Globulin	7 - 10
Gamma-Globulin	11 - 20

Grundlage für die Verwendung der Serumelektrophorese als Screeningmethode für A1AT-Mangel ist der hohe Anteil des A1AT (90 %) an der Alpha-1-Globulinfraktion. Die Bedeutung der Methode beruht auf ihrer Verbreitung als Routineuntersuchung in klinischen Laboratorien.
Nach Liebermann et al. (116) liegt der Absolutwert der Alpha-1-Globuline für nahezu alle Träger von Mangelallelen unter 0,20 g %, jedoch weist er auf die Fehlerquote bei der Quantifizierung der sehr kleinen Alpha-1-Zacke hin.

3.3.4.1.2. "Raketentechnik"

Aus der Vielzahl weiterer beschriebener Suchtest soll noch die von Laurell 1972 (106) veröffentlichte "Raketentechnik" Erwähnung finden, mit der in Schweden ein Massenscreening von 200 000 Neugeborenen durchgeführt wurde.

Ein auf Filterpapier gesammelter Blutstropfen wird dabei eluiert und eine Elektrophorese in Agarose Gel durchgeführt. Dem Gel sind Antikörper gegen A1AT und Transferrin beigemischt. Als Ergebnis erhält man raketenförmige Immunpräzipitate mit Doppelkontur der Raketenspitze, deren innerer Umriß der A1AT-Ausfällung entspricht; die äußere Kontur besteht aus Transferrinpräzipitat und dient als Referenzwert.
Die Höhe der durch die beiden Konturen gebildeten Raketenspitzen steht in Beziehung zum Serumspiegel von Transferrin und A1AT.
Der entscheidende Vorteil dieser Methode für eine Massenuntersuchung liegt in der Durchführbarkeit aus einem Blutstropfen bei Verwendung des gleichen Filterpapiers wie beim Guthrie-Test (Phenylketonurie).

3.3.4.2. Funktionelle Messung

Die funktionellen Meßmethoden beruhen auf der biologischen Wirkung des A1AT, der Hemmung von Proteasen.
So basiert die Messung der "Trypsininhibitorischen Kapazität" (TIC) auf der Hemmwirkung, die eine definierte Serummenge auf die Proteolyse eines Substrates durch Trypsin ausübt, wobei Casein oder synthetische Stoffe als Substrate Verwendung finden.
Die Meßwerte zeigen eine gute Korrelation zum A1AT-Serumspiegel (127).

Bei der "Elastaseinhibitorischen Kapazität"(EIC) findet - ähnlich der TIC - die Inhibierung der Elastase durch A1AT Anwendung.
Hinsichtlich der Ergebnisse ist diese Methode mit der TIC vergleichbar, jedoch von geringerer Genauigkeit (93).

3.3.4.3. Die Bestimmung des A1AT-Serumspiegels

Der Serumspiegel des A1AT ist nach der Phänotypbestimmung der wohl exakteste Parameter zur Erfassung von Mangelvarianten. Seine Messung beruht auf dem Prinzip der radialen Immundiffusion nach Mancini et al. (120).

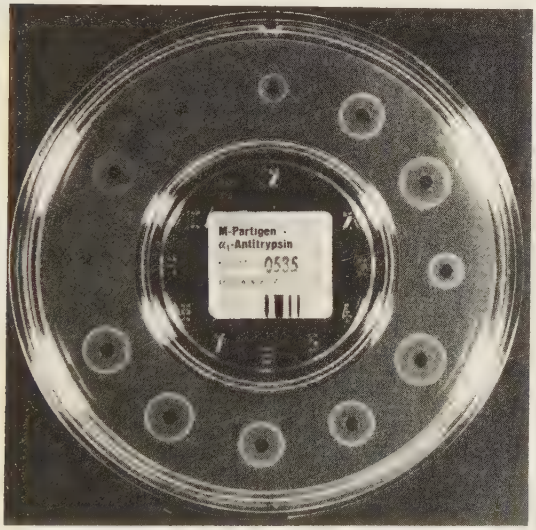
Methode:

Das Probandenserum wird mit isotoner Kochsalzlösung 1 : 10 verdünnt und davon mittels einer Mikroliterspritze (Partigen^{R}-Dispenser) 5 Mikroliter in die - aus dem Agar ausgestanzte - Auftragsstelle der Immundiffusionsplatte eingefüllt.
Die Diffusionszeit beträgt 48 Stunden bei Raumtemperatur, dabei diffundieren die Serumproteine von der Auftragstelle radial in den umgebenden Agar, wobei das A1AT mit den im Agar enthaltenen spezifischen Antikörpern präzipitiert. Die Fläche des Präzipitationsringes stellt ein Maß für den A1AT Serumspiegel dar.

Für jede Immundiffusionsplatte wird durch Verdünnung von Kontrollseren bekannten A1AT-Gehaltes eine Eichkurve erstellt. Nach Ablauf der Diffusionszeit werden die Durchmesser der Präzipitationsringe mit einem Meßprojektor auf 0,1 mm genau abgelesen und an Hand der Eichkurve die zugehörigen Serumspiegel ermittelt.
Der vom Hersteller angegebene Normbereich liegt zwischen 200 und 400 mg %.

Anmerkung: M-Partigen^{R} Immundiffusionsplatten, Partigen^{R}-Dispenser, Meßprojektor und Kontrollplasma für Partigen^{R} (human) werden von der Fa. Behringwerke AG, Marburg vertrieben.

Abbildung 1: Immundiffusionsplatte für A1AT
(beschickt mit Seren unterschiedlichen A1AT-Gehaltes)



3.3.4.4. Auswahl der Methode:

Die Methodenwahl ist in hohem Maße vom Ziel der Untersuchung abhängig. Homozygote Träger des Z Allels sind auch bei der Anwendung von Screeningmethoden mit hoher Sicherheit zu erfassen (127), während bei der Suche nach heterozygoten Individuen mit quantitativen und semiquantitativen Methoden ein erheblicher Anteil der Träger unentdeckt bleibt. So blieben bei einer Untersuchung von Liebermann et al. (113) - mit TIC und Messung des Serumspiegels von A1AT durch radiale Immundiffusion - etwa 15 Prozent der Heterozygoten mit Pi MZ und 60-80 % der Heterozygoten Pi MS unerkannt und wurden erst bei der Phänotypisierung festgestellt.
Sollen also heterozygote Defektträger in eine Untersuchung einbezogen werden, so empfiehlt sich die primäre Verwendung der Phänotypisierung, wobei die Elektrofokussierung weniger aufwendig ist und zudem - in methodischer Abwandlung - eine Determination der Untergruppen von Pi M ermöglicht.

4. Alpha-1-Antitrypsin und Krankheit

4.1. Veränderungen der Serumspiegel

Hinsichtlich der A1AT-Serumspiegel existieren keine spontanen Tagesschwankungen (32), auch gibt es keine Geschlechtsunterschiede oder Variationen im Verlauf des weiblichen Ovarialcyclus (88). Umstritten ist noch, ob die Serumspiegel des Kindesalters unterhalb der Erwachsenenspiegel rangieren - einzelne Untersuchungen sprechen dafür (66,183).
Unter einer Reihe von physiologischen und pathologischen Bedingungen - insbesondere bei Entzündungen, Operationen und in der Gravidität - resultiert ein Anstieg der Serumspiegel bis auf ein Mehrfaches der Ausgangswerte (Tab.9).
Als einzige Ausnahme reagieren Individuen des Pi Typs ZZ auf solche Stimuli kaum oder nur mit geringem Anstieg und erreichen nur selten Werte um 100 mg % A1AT im Serum (92,136,142).
Heterozygote Träger von Mangelallelen liegen im Ausmaß der Stimulierbarkeit ihrer Serumspiegel etwa zwischen den Extremen Pi ZZ und Pi MM (92).
Unter Einfluß der in Tabelle 9 aufgeführten Ursachen können daher bei der Anwendung funktioneller oder quantitativer Meßmethoden Normalwerte ermittelt werden, obwohl es sich bei den Probanden um Träger von Defektallelen handelt.

Da solche stimulationsbedingte transitorische Anstiege der Serumkonzentrationen innerhalb von Stunden erfolgen, wird A1AT zu der Gruppe der Akutphasenproteine (early inflammatory proteins) gerechnet, zu denen auch Haptoglobin und Fibrinogen zählen.

Auch ein Absinken des A1AT ist im Rahmen von Erkrankungen berichtet (Tab.9), beispielsweise bei glomerulären Nierenkrankheiten (104,118) und dem Atemnotsyndrom Neugeborener (140).

Tabelle 9: (nach verschiedenen Autoren)

Ursachen transitorischer intraindividueller Veränderungen der Alpha-1-Antitrypsinserumspiegel

Anstieg	Erniedrigung
bakterielle und virale Infekte	idiopathisches Atemsyndrom
ausgedehnte Traumen	exsudative Enteropathie
Verbrennung	nephrotisches Syndrom
Gicht	nekrotisierende Hepatitis
Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises	Androgenbehandlung
Kollagenosen	
Malignome	
gastrointestinale Erkrankungen	
Herzinfarkt	
Streß	
Schwangerschaft	
Östrogenbehandlung	
Typhusvakzination (i.v.)	
Blutgruppenunverträglichkeit	

4.2. Lungenerkrankung

Anfang der sechziger Jahre beschrieben Laurell und Eriksson erstmals den Zusammenhang zwischen extremer Verminderung des Alpha-1-Antitrypsins und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (104).
Ausgangspunkt dieser Entdeckung war die wiederholte Beobachtung von Elektrophoresestreifen mit fehlender Alpha-1-Globulinbande.
Bei mehreren dieser Probanden lautete die Diagnose Lungenemphysem, was den Anlaß zu einer systematischen Untersuchung gab.

Zahlreiche weitere Autoren konnten in der Folgezeit diese Krankheitsbeziehung bestätigen. (21,39,169,170)
Der bei weitem überwiegende Teil dieser Patienten erwies sich später als Träger des Pi Typs ZZ mit Serumspiegeln zwischen 5 und 15 % der Norm.

4.2.1. Klinische und pathologische Besonderheiten

Während der Beginn der Emphysemkrankheit üblicherweise in der 5. bis 6. Lebensdekade liegt, manifestiert sich die Erkrankung bei Patienten des Phänotyps Pi ZZ meist schon vor dem 40. Lebensjahr (Mittelwert 35 Jahre). Pulmonale Krankheitssymptome im Kindes- oder Jugendalter sind zwar beschrieben, dürften jedoch nur äußerst selten vorkommen (171).
Die Familienanamnese deckt oft weitere Fälle pulmonaler Erkrankungen auf oder gibt Hinweise auf Lebererkrankungen von Familienangehörigen (93,170).
Im Frühstadium der Krankheit findet sich bei der Hälfte der Fälle nur geringer Husten und kaum Sputum, als Leitsymptom fällt die Belastungsdyspnoe auf.
Erst wesentlich später tritt dann produktiver Husten hinzu und es kommt zu rezidivierenden bronchopulmonalen Infekten (93).

Bei der anderen Hälfte der Patienten ist das Initialstadium - im Vergleich zu Zweidrittel der nichtdefizienten Emphysematiker - durch bronchitische Symptome mit produktivem Husten gekennzeichnet.

Wie sich aus den Lungenfunktionsparametern ablesen läßt, erfolgt beim Emphysem mit A1AT-Mangel meist eine schnellere Progredienz (24,127).

Röntgenologisch kann der basale Beginn des Emphysems mit symmetrisch vermehrter Strahlentransparenz der unteren Lungenfelder im Thoraxröntgenbild als charakteristisch angesehen werden (14).
Die Parameter der Lungenfunktionsprüfung ergeben keine richtungweisenden Parameter, die eine Abgrenzung vom üblichen Muster emphysematischer Veränderungen ermöglichen würden (111).
Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung beträgt beim Emphysem ohne A1AT-Mangel das Verhältnis von Männern zu Frauen 10 : 1, während bei der Erkrankung mit Defizienz eine Relation von 1 : 2,6 anzutreffen ist (66). Dieser höhere Frauenanteil spricht dafür, daß neben den unterschiedlichen Rauchgewohnheiten noch weitere endo- oder exogene Faktoren wirksam werden.

Histologische Untersuchungen ergeben überwiegend das Bild eines panacinären Emphysems mit bevorzugter Ausprägung in den basalen Lungenabschnitten und zeigen damit gute Übereinstimmung mit den radiologischen Befunden (14,170).

4.2.2. Erkrankungsrisiko

4.2.2.1. Bei Pi ZZ

Für das Erkrankungsrisiko bei Homozygoten Pi ZZ hinsichtlich des Lungenemphysems werden in der Literatur recht unterschiedliche Angaben gemacht. (Tabelle 10)

Grob (66) geht nach Berücksichtigung der meisten bis 1976 erschienenen Veröffentlichungen von einem mittleren Risiko von 80 % aus.

Am Gesamtkollektiv der Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenemphysem beträgt der Anteil derer mit Pi ZZ nur 4,2 %, so daß der A^1AT-Mangel insgesamt nur zu den weniger häufigen Ursachen der Emphysemkrankheit zu rechnen ist (96), jedoch steigt der Anteil der Patienten mit hetero- und homozygoten A^1AT-Mangel bis auf 50 %, wenn nur Patienten mit einem Lebensalter unter 50 Jahren berücksichtigt werden (111).

Tabelle 10:

Risiko für die Ausbildung eines Lungenemphysems bei Pi ZZ

Autor:	Risiko in %
Ganrot et al. 1967 (57)	60
Fallat et al. 1969 (53)	88
Aagenaes et al. 1972 (1)	50 - 60
Grob 1976 (Übersicht) (66)	75 - 85

Zigarettenrauchen, dem schon bei der Emphysementstehung ohne A^1AT-Mangel die größte ursächliche Bedeutung zukommt, scheint das Risiko einer Emphysemkrankheit bei homozygot Defizienten noch zu steigern (96,128,129).

Daß der Exposition gegenüber weiteren bronchopulmonalen Noxen, wie Staub oder enzymhaltigen Waschmitteln, bei defizienten Individuen eine noch wichtigere Rolle zukommen könnte, ist zu vermuten, jedoch fehlen einschlägige Berichte.

Die von Wüthrich (186) beschriebenen obstruktiven Bronchitiden bei Beschäftigten der Waschmittelindustrie werden von ihm auf eine Allergisierung der exponierten Arbeiter gegen die bakteriellen Proteinasen aus Bacillus subtilis zurückgeführt, die als Bestandteil in Waschmitteln verwendet werden.

4.2.2.2. Bei Heterozygotie

Die Frage eines erhöhten Krankheitsrisikos für heterozygote Träger eines Defektgens wird noch kontrovers beantwortet, wobei hier die Methode wichtig erscheint, mit der primär untersucht wird.
Bei einem Screening mit quantitativen oder semiquantitativen Methoden und anschließender Phänotypisierung auffälliger Seren ist damit zu rechnen, daß ein erheblicher Heterozygotenanteil nicht erfaßt wird, der bei primärer Anwendung der Phänotypbestimmung in die Statistik eingegangen wäre.

Matzen et al. 1977 (123) fanden unter Verwendung der Technik nach Fagerhol (48) bei 225 Patienten mit abnormer Lungenfunktionsprüfung eine deutliche Prävalenz der Heterozygoten Pi MZ und Pi SZ gegenüber einem Kollektiv von 500 unselektierten Patienten.
Zahlreiche Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen (99,110, 129), während andere ein erhöhtes Risiko für Heterozygote negierten (96,133,173).

Die meisten der genannten Autoren stimmten jedoch darin überein, daß bei den gefundenen heterozygoten Patienten mit Lungenbeteiligung die Erkrankung erst später begann und geringere Progredienz zeigte als bei Homozygoten (185).

4.2.2.3. Pathomechanismus bei Lungenerkrankung

Ein allgemein anerkanntes pathogenetisches Modell für den Zusammenhang von A1AT-Mangel und Lungenemphysem beruht auf einer verminderten Aktivierung endo- und exogener Proteasen bei homozygoten Trägern des Defektgens.
Experimentell gelang es mit intratracheal applizierten Proteasen bei Versuchstieren ein panacinäres Emphysem zu erzeugen. Verwendung fanden dabei Papainaerosole sowie Leukozytenkonzentrate.
Der Leukozytenelastase schien im letzteren Versuch die entscheidende Bedeutung zuzukommen, da eine Lungenalteration nur erfolgte, wenn die instillierten Leukocyten Elastase enthielten, auch war der Elastingehalt der so geschädigten Lungen gegenüber den Organen gesunder Vergleichstiere deutlich vermindert (12,91).

Die Einwirkung weiterer Realisationsfaktoren wird postuliert, da nicht alle Patienten mit extrem verminderter antitryptischer Serumaktivität und Phänotyp Pi ZZ von der Lungenerkrankung betroffen werden.
Dabei können verschiedene Einflüsse wirksam werden, denen auch bei der Entwicklung des nicht dem A1AT-Mangel zugeordneten Emphysem eine wesentliche Bedeutung zukommt, wie Rauchen, Luftverschmutzung, Asthma bronchiale und Atemwegsinfektionen.

Reizung der Atemwege durch einer dieser Noxen kann über eine Zunahme der Granulozyten- und Makrophagenzahl, sowie deren gehäuften Zelluntergang mit Freisetzung von Proteasen zu einem Anstieg der proteolytischen Serumaktivität führen.

Besteht nun im Serum derart exponierter Personen ein schwerer A1AT-Mangel, so kann die unlimitierte Proteolyse eine Zerstörung des Lungengerüsts - mit dem Folgezustand Lungenemphysem - hervorrufen (73,95,129).

Eine Erklärungsmöglichkeit für die Erstmanifestation der emphysematischen Veränderungen im Bereich der unteren Lungenfelder bietet die basal vermehrte Durchblutung der Lungen mit der dort gesteigerten Leukozytensequestration (12,146).

4.3. Lebererkrankung

4.3.1. Manifestation und Prognose bei Pi ZZ

Nach der Erstbeschreibung eines Zusammenhanges von schwerem A1AT-Mangel und frühkindlicher Hepatopathie von Sharp et al. (160) konnte der Zusammenhang von weiteren Autoren bestätigt werden (1,7,144).
Der überwiegende Anteil der beschriebenen Kinder wies den Phänotyp Pi ZZ auf.

Die Erstmanifestation der Hepatopathie erfolgt häufig als prolongierter Neugeborenenikterus mit konjugierter Hyperbilirubinämie, Transaminasenerhöhung und Anstieg der Cholostaseenzyme. Meist bildet sich die Symptomatik innerhalb von einigen Wochen bis Monaten wieder zurück, während oft noch Hepatomegalie und Transaminasenerhöhung nachweisbar bleiben.

Bei einem Teil dieser Patienten kann sich innerhalb weniger Monate das Vollbild einer Lebercirrhose mit portaler Hypertension entwickeln, während andere Kinder histologisch nur Zeichen einer leichten Fibrose bieten oder klinisch vollkommen symptomfrei werden (44,95,151,170).
Hinweise auf andere Ursachen des abzugrenzenden Krankheitskomplexes der neonatalen Hepatitis findet man in der Regel nicht (151).

Ein weiteres Leitsymptom kann das Auftreten einer Hepatomegalie oder Splenomegalie bis hin zum Schulkindalter darstellen,

ohne daß sich anamnestische Hinweise auf einen Neugeborenenikterus oder eine Hepatitis ergeben (44,54).

Den Anteil homozygoten A1AT-Mangel am gesamten Komplex der neonatalen Hepatitis betreffend, schwanken die Angaben verschiedener Autoren von 14 bis 40 % (Tabelle 11).

Künzer 1977 (92) und Karitzky et al. 1978 (86) konnten zusammen 12 Fälle von homozygotem A1AT-Mangel Pi ZZ diagnostizieren, davon war bei 5 Kindern eine Leberbeteiligung nachweisbar, eines der Kinder starb mit 14 Jahren an akuter Leberdystrophie. Von den 4 noch lebenden Patienten, die ehemals erhöhte Leberwerte hatten, sind inzwischen 3 klinisch und histologisch frei von Krankheitszeichen; der Verlauf bei dem 4. Kind ist noch nicht endgültig beurteilbar.

Die größte Fallzahl ist bei Sveger 1976 (164) beschrieben, der, anläßlich einer Massenuntersuchung von 200 000 schwedischen Neugeborenen, 120 Kinder mit der Konstellation Pi ZZ fand, deren Geschlechtsverteilung nahezu ausgeglichen war.
Von diesen 120 Patienten boten 50 % klinisch oder laborchemische Daten im Sinne einer Lebererkrankung, zwei Drittel davon waren Knaben.
In einem ähnlich angelegten Screeningprogramm, das O'Brien et al. 1978 (135) bei 107 038 Neugeborenen in USA - mit Hilfe eines funktionellen Tests - durchführten, wurden lediglich 21 Kinder mit Pi ZZ entdeckt. Dies entspricht etwa einer Inzidenz der Variante Pi ZZ von 1 : 5 000, während sich aus der Studie von Sveger eine Häufigkeit von etwa 1 : 1 700 errechnet. Ob diese recht erhebliche Differenz auf Unterschiede in der Genfrequenz zurückgeht oder auf einer geringeren Zuverlässigkeit der in den USA benutzten Screeningmethode beruht, bleibt offen.
Bei den von O'Brien et al. nachuntersuchten 18 Kindern mit Pi ZZ ergaben sich bei 6 (33 %) klinische oder chemische Hinweise auf eine Hepatopathie.

Diese beiden Studien weisen darauf hin, daß die von Johnson und Alper 1970 (84) veröffentlichten malignen Verläufe der Hepatopathie bei A1AT-Mangel ungünstige Einzelfälle darstellten.
Auch die Schätzungen von Aagenaes et al. 1972 (1), die das relative Risiko zur Entwicklung einer Lebercirrhose für Menschen des Phänotyps Pi ZZ mit 30 % angegeben hatten, müssen nun als wesentlich zu hoch angesetzt erscheinen.

Als günstiges Zeichen im Verlauf der Hepatopathie ist, nach Moroz et al.1976 (131), die Normalisierung der Transaminasen zwischen dem dritten und fünften Lebensjahr anzusehen.

Hadchouel und Gautier 1976 (68) zeigen in ihrer histologischen Studie, daß die Entwicklung von portaler Fibrose und Gallengangsproliferation bis zum Ende des zweiten Trimenons als Kriterium für eine ungünstige Prognose anzusehen ist; im übrigen besteht eine außerordentliche Variabilität der Krankheitsverläufe, die eine Abschätzung der Entwicklung im Einzelfall sehr erschwert (135,137).
Diese Variationsbreite der Krankheitsentwicklung und - falls es sich bestätigt - das starke Überwiegen der Knaben unter den leberkranken Kindern (164) könnte auf die Einwirkung weiterer endogener oder exogener Manifestationsfaktoren für eine Erkrankung hindeuten (vgl. Kap. 4.2.1.).

Auffallend ist, daß Pi ZZ Individuen unter erwachsenen Lebercirrhotikern nicht häufiger anzutreffen sind, als es ihrer Genverteilung entspricht (86,130). Eine mögliche Schlußfolgerung daraus wäre, daß Hepatopathien bei schwerem A1AT Mangel entweder noch vor Erreichen des Erwachsenenalters ausheilen oder den frühen Tod zur Folge haben. Exakte Daten zur Aufhellung dieser Fragen darf man erst aus der Langzeitbeobachtung größerer Patientenkollektive - insbesondere der 120 schwedischen Kinder - erwarten.

Tabelle 11: modifiziert und erweitert nach Künzer (92)

Alpha-1-Antitrypsinmangel als Ursache des Syndroms der neonatalen Hepatitis

Autoren	beschriebene Anzahl der Kinder mit neonataler Hepatitis	davon Pi ZZ	in %
Aagenaes et al. 1972 (1)	10	4	40
Porter et al. 1972 (144)	28	5	18
Lawson et al. 1975 (108)	53	18	14
Moroz et al. 1976 (132)	17	5	29

Inzidenz der ungeklärten neonatalen Hepatitis ca. 1 : 25 000 Lebendgeburten (5)

4.3.2. Heterozygotenrisiko

Über eine Beziehung der kindlichen Lebererkrankung zur Heterozygotie, insbesondere der Phänotypen MZ und SZ, sind auf Grund von Einzelbeobachtungen Vermutungen angestellt worden (36,42, 142), jedoch scheint ein erhöhtes Erkrankungsrisiko - hinsichtlich der Hepatopathie - bei Trägern dieser Genotypen nach neueren Untersuchungen nicht vorzuliegen (54,130).

Zu erwähnen ist eine Veröffentlichung von Karitzky et al. 1977 (87), die unter 28 Neugeborenen mit Ikterus prolongatus und erniedrigten A1AT-Spiegeln heterozygote Defektvarianten mit etwa 40 % erheblich überrepräsentiert fanden.
Eine weitere Beurteilung des möglichen Zusammenhanges von Heterozygotie und Ikterus prolongatus ist erst unter Berücksichtigung größerer Fallzahlen möglich.

4.3.3. Pathomorphologische Leberbefunde

4.3.3.1. Charakteristika bei Trägern des Allels Pi Z

Als pathognomonische morphologische Veränderung finden sich bei homo- und heterozygoten Trägern des Pi Z Allels - unabhängig von einer Leberparenchymerkrankung - amorphe Einschlüsse in den Hepatocyten, die sich PAS-positiv anfärben lassen und sich als diastaseresistent erweisen.

Bei elektronenoptischer Vergrößerung ist die Lokalisation dieses Materials innerhalb der dilatierten Zisternen des rauhen und glatten endoplasmatischen Retikulums erkennbar (151,160,167).

Bei der Untersuchung mit fluoreszeinmarkieten Antikörpern zeigen sich die PAS-positiven Depots als immunidentisch mit A1AT. Die Durchmesser der globulären Einschlüsse betragen 1 bis 40 Mikrometer.

Die Gesamtmenge des eingeschlossenen Materials bei Homozygoten liegt deutlich über derjenigen Heterozygoter.
Dem histochemischen Nachweis dieser Einschlüsse kommt für die morphologische Diagnose eines Alpha-1-Antitrypsinmangels aus Lebermaterial entscheidende Bedeutung zu (16,151).
Bei Säuglingen vor der 12. Lebenswoche lassen sich die Depots noch nicht mit gleicher Regelmäßigkeit nachweisen (75).

Im naheliegenden Vergleich zu den sogenannten Speicherkrankheiten fällt die unterschiedliche Lokalisation des Speichermaterials auf, das bei diesen entweder in den Lysosomen oder im Cytoplasma, nicht aber im endoplasmatischen Retikulum abgelagert wird (85,159).

4.3.3.2. Histologie bei Pi ZZ mit Hepatopathie

Abgesehen von den erwähnten PAS-positiven Einschlüssen ist bei Patienten mit A1AT-Mangel und Hepatopathie kein typisches Muster von Leberparenchymschäden erkennbar.

Im frühen Säuglingsalter findet sich häufig das Bild der sogenannten Riesenzellhepatitis als unspezifische Reaktion des jungen Gewebes, häufig mit einer Gallestauung kombiniert. Das Vorliegen einer Gallengangsatresie kann durch die histologische Beurteilung allein oft nicht ausgeschlossen werden (131).

Bei älteren Kindern kann man neben den Zeichen der Hepatitis bisweilen eine perilobuläre Fibrose mit Septenbildung nachweisen.
Auch das sonst im Kindesalter so seltene Vollbild einer mikro- oder makronodulären Lebercirrhose kann schon angetroffen werden (151).

4.3.4. Pathogenetische Modelle

Für ein Ungleichgewicht zwischen Proteinasen und deren Inhibitoren, wie es bei der mit A1AT-Mangel verbundenen Lungenerkrankung angenommen wird, gibt es bei der Hepatopathie keine direkten Hinweise, jedoch wurde eine ungenügende Inaktivierung von Proteinasen aus den Kupfferschen Sternzellen als verantwortlicher Faktor für die Leberschädigung postuliert (38,44), im Vergleich zur Lungenerkrankung existiert keine einheitliche pathogenetische Vorstellung.

Diskutiert wird die Einwirkung zusätzlicher genetischer oder äußerer Einflüsse (z.B. Virusinfektionen) im Sinne von Realisationsfaktoren.
Der Nachweis von Australiantigen bei 3 von 5 Patienten des Pi-Typs ZZ durch Porter et al. (144), wurde von anderen Untersuchern nicht gefunden, lediglich Osswald und Gathmann (137) beschrieben je eine konnatale Infektion mit Röteln- und Cytomegalievirus bei leberkranken Kindern mit Pi ZZ, dies blieben jedoch Einzelbeobachtungen.

Falls ein Manifestationsfaktor die Lebererkrankung initiiert, so wäre seine Einwirkung am ehesten in utero oder in der Perinatalperiode anzunehmen.
Die bei Kindern mit Hepatopathie und schwerem A1AT-Mangel häufig nachweisbare Verringerung des Geburtsgewichtes könnte als Hinweis auf eine intrauterine Noxe interpretiert werden (38).

4.4. Weitere bei A1AT-Mangel beschriebene Krankheitsbilder

Neben den beiden gesicherten Krankheitsrelationen ist über eine Reihe von Einzelbeobachtungen berichtet worden, bei denen jedoch der Beweis einer mehr als zufälligen Beziehung zum A1AT-Mangel nicht durchgeführt werden konnte (Tabelle 12).
Die beim idiopathischen Atemnotsyndrom Neugeborener beschriebene Erniedrigung des A1AT-Serumspiegels erfolgt nur transitorisch und ist ohne Beziehung zu einem bestimmten Genotyp. Erholen sich die Kinder, so kehren die Serumspiegel in den Normbereich zurück (43,96).
Die in den Lungen nachweisbaren hyalinen Membranen zeigen eine starke Anfärbbarkeit in vitro mit fluoreszeinmarkierten Antikörpern gegen A1AT.
Demnach könnten die niedrigen Serumspiegel auf einem intraalveolären Verbrauch von A1AT beruhen (122).
Nach Untersuchungen von Piantelli et al. 1978 (140) kann möglicherweise aus der Höhe des Serumspiegels von A1AT im Nabelvenenblut auf das Risiko für die Entwicklung einer Membrankrankheit geschlossen werden.

Weitere Krankheiten, die mit transitorischer Erniedrigung der Serumspiegel einhergehen, sind in der Tabelle 8 aufgeführt.

In bisher 3 Fällen homozygoten A1AT-Mangels wurde von Dekompensation der Leberfunktion im Anschluß an eine Vollnarkose berichtet. In zwei Fällen wurde Halothan verwendet, dessen Hepatotoxizität bekannt ist, im dritten Fall fehlte eine Angabe über das Narkosegas (27,30,188).
Fisher et al. 1976 (54) beschrieben zwei weitere Fälle von halothaninduzierter Hepatitis bei Kindern mit den Phänotypen Pi MS und Pi MZ.

Tabelle 12:

Auswahl weiterer bei A1AT-Mangel beschriebener Erkrankungen

	Autoren:
Thrombozytopenie	(125)
Bronchiektasen	(158)
hepatozelluläres Karzinom	(42,145,176)
rheumatoide Arthritis	(35)
chronische Pankreatitis	(126)
membranoproliferative Glomerulonephritis	(118,132,136)
kongenitale extrahepatische Gallengangshypoplasie	(33)
atopisches kindliches Asthma	(8)
nichtatopisches kindliches Asthma	(179)
Hashimoto Thyreoiditis	(134)
Lungenhämosiderose	(74)
Meningeom	(14)
Lymphadenopathie	(66)
Colitis ulcerosa	(137)
Koagulopathie	(109)
Hypercholesterinämie	(13)
Pannikulitis	(149)
Iritis	(20)

5. Molekulare Grundlagen des Defekts

Neben dem verminderten A1AT-Serumspiegel deutete auch die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit der Defektvarianten in der Elektrophorese bereits auf eine zusätzliche strukturelle Abweichung hin.
Bell und Carell 1973 (15) sowie Cox (34) beschrieben das Fehlen der Sialinsäure beim A1AT des Pi Typs ZZ und wiesen auf das niedrigere Molekulargewicht von 45 000 hin.

Kuhlenschmidt et al. 1974 (100) fanden Hinweise auf das Fehlen der Sialyltransferase bei Pi ZZ, eines Enzyms, das die Anknüpfung der Sialinsäure an die Peptidkette der Glykoproteine katalysiert.
Bei späteren Untersuchungen von Eriksson und Larsson 1976 (41) konnte dieser Enzymdefekt nicht nachgewiesen werden.

1976 erschienen nahezu gleichzeitig zwei Veröffentlichungen von Yoshida et al. (187) und Jeppsson (81), die eine Variation in den Aminosäureketten bei Defektallelen des A1AT-Mangels beschrieben.
So ist beim Pi Typ Z an einer Stelle Glutaminsäure durch Lysin ersetzt, beim Pi Typ S besteht eine Substitution der Glutaminsäure durch Valin-Strukturvarianten, die einen Vergleich mit den Hämoglobinopathien nahelegen.
Als Ursache für die hepatozellulären Ablagerungen könnte hiernach eine Transportstörung der Pi Z Variante - hervorgerufen durch die abweichende Molekularstruktur - vorliegen (81).

B) S P E Z I E L L E R A B S C H N I T T

6. Methodisches Vorgehen und Patientenauswahl:

Im Mittelpunkt der Untersuchung stand das Ziel, bisher unerkannte Träger von Mangelallelen des Pi-Systems - insbesondere mit schwerem A^1AT-Mangel - aus dem Patientenkollektiv der Marburger Universitäts-Kinderklinik zu erfassen und einer Beratung und Überwachung zuzuführen.
Als Hinweis dienten zunächst niedrige Alpha-1-Globulinwerte in der Routine-Serumelektrophorese auf Celluloseazetatfolien.
Zur Verfügung standen die Laborbücher der Kinderklinik, in denen der Name der Patienten, Geburtsdatum, Gesamteiweiß, anteilige Werte der Eiweißfraktionen in % und in wenigen Fällen auch die vorläufigen Diagnosen verzeichnet waren.
Von November 1969 bis März 1978 wurden im Labor ca. 1o 200 CAF-Elektrophoresen durchgeführt, deren Extinktionsdiagramme jeweils in den Krankenblättern abgelegt waren; eine Aufbewahrung der Folien erfolgte nicht.
Die Durchsicht dieser Bücher ergab bei insgesamt 50 Kindern einen prozentualen Anteil der Alpha-1-Globuline von ≤ 1 %.
Die Akten dieser Kinder wurden insbesondere im Hinblick auf Hinweise für Lungen- oder Lebererkrankungen durchgesehen, die Elektrophoresediagramme wurden gesammelt.

Die Schwierigkeiten einer exakten Quantifizierung der Alpha-1-Globulinzacke - bei dem unter Normalverhältnissen schon geringen Anteil dieser Fraktion - sind von Liebermann bereits beschrieben (116), und ein Vergleich der Extinktionsdiagramme offenbarte die - bei gleichen Prozentwerten - erheblichen Unterschiede in der Ausprägung der Alpha-1-Globulinzacke. Diese Beobachtung, sowie ein Diskussionsbeitrag von Osswald (137), der im Rahmen eines Kongresses auf die höhere Aussagekraft des Kurvenbildes - im Vergleich zu der prozentualen Verteilung - der Elektrophorese hinwies und die Möglichkeit einer schon allein

aus dem Kurvenbild zu stellenden Diagnose in allen acht ihm bekannten Fällen homozygoten A1AT Mangels aufzeigte, lieferten die Anregung zur Auswahl der Patienten nach dem eigentlich subjektiven Kriterium des Kurvenverlaufs.

Zur Nachuntersuchung wurden 16 Patienten ausgewählt, die einen auffallend flachen Verlauf der Extinktionskurve im Alpha-1-Bereich aufwiesen. Zum Vergleich bei der Einschätzung der Diagramme wurde jeweils die Alpha-2-Globulinzacke herangezogen.

Nach Kontaktaufnahme mit den Hausärzten wurde mit den Eltern ein Untersuchungstermin vereinbart; meist fand die Untersuchung im Elternhaus statt, und nur in Einzelfällen wurden die Kinder einbestellt.
Die Untersuchung umfaßte Anamnese, körperlichen Befund und Blutentnahme. Folgende Laborparameter wurden bestimmt: BSG, Blutbild, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin und Gesamteiweiß; außerdem wurde erneut eine Serumelektrophorese durchgeführt und der A1AT-Serumspiegel ermittelt, 4 ml eines jeden Serums wurden bei -20°C eingefroren und zur Phänotypbestimmung aufbewahrt.

7. Ergebnisse der Untersuchung

Bei den 50 Kindern mit einem Anteil der Alpha-1-Globuline von 1 rel. % und darunter fand sich die in Tabelle 16 dargestellte Diagnosenverteilung.
5 der Patienten litten an einem nephrotischen Syndrom und in allen diesen Fällen wurden nach Abklingen der Erkrankung, bei mehrfachen Kontrolluntersuchungen, normale prozentuale Verteilungen und unauffällige Extinktionskurven der Elektrophoresefraktionen ermittelt.
Bei 4 Patienten lautete die Diagnose "rezidivierende Bronchitiden", davon wurden 3 Kinder nach den Kriterien der Extinktionskurve in die Nachuntersuchung einbezogen, alle hatten verminderte A1AT-Serumspiegel und die Phänotypbestimmung ergab Pi MZ, Pi MZ sowie Pi M.
Von 7 der 50 Kinder, bei denen ehemals Anomalien der Lebergröße oder Leberfunktionsstörungen festgestellt wurden, konnten nach Kurvenkriterien 4 nachuntersucht werden; dabei ergab sich zweimal der Pi Typ ZZ, einmal MZ, ein Serum wurde bei normalem A1AT-Spiegel nicht typisiert. Bei den Kindern mit Hepatopathie, die nicht nachuntersucht wurden (3 von 7), lagen in zwei Fällen hochnormale A1AT-Werte vor, ein Kind mit intermediärem Spiegel befand sich inzwischen in der Türkei.
Alle übrigen, bisher nicht erwähnten, 34 Kinder hatten unterschiedliche Erkrankungen (tabell. Anhang).

Tabelle 13: Verteilung der Diagnosen bei Patienten mit A1AT 1 rel. % (n = 50)

Diagnose	Zahl der Patienten
nephrotisches Syndrom	5
rezidivierende Bronchitiden	4
Hepatopathie	7
Sonstige (tabell. Anhang)	34

Unter den nachuntersuchten Kindern fanden sich, bei der Auswertung der erneut durchgeführten Elektrophoresen, erhebliche Abweichungen des prozentualen Anteils der Alpha-1-Globuline im Vergleich zum Ausgangswert (Tab. 16), die ermittelten Werte lagen zwischen 0,5 und 2,5 rel. %. Die Bestimmung des A1AT-Serumspiegels ergab bei 11 Kindern erniedrigte Werte, und eine in diesen Fällen angeschlossene Phänotypisierung zeigte bei 2 Kindern den Typ Pi ZZ, 8 Kinder waren heterozygote Träger von Mangelallelen, einmal war Pi MP nachweisbar (Tab. 14).

Die beiden Kinder mit Pi ZZ fielen durch ein komplettes Fehlen der Alpha-1-Globulinzacke in der Serumelektrophorese auf (horizontaler Kurvenverlauf), während bei allen Elektrophoresen Heterozygoter deutliche, wenn auch geringe Alpha-1-Gipfel erkennbar waren (Abb.4).

8. Phänotypbestimmung durch Elektrofokussierung

Alle Seren mit einem A1AT-Serumspiegel unter 200 mg % und alle Seren der Familienangehörigen von Irene S. wurden in die Phänotypisierung einbezogen.
Hierzu fand die Elektrofokussiereinrichtung "Multiphor" Nr. 2117 - 010 des schwedischen Herstellers LKB Anwendung, benutzt wurden ferner LKB Ampholine ^{R} Polyacrylamid Gelplatten mit dem Puffer LKB 1804 - 111 (ph-Gradient 4-5).
Die Durchführung erfolgte nach der Arbeitsanleitung des Herstellers LKB:

1) Anschluß des Kühlsystems an die Wasserleitung,
2) Auflegen der fertigen Polyacrylamid-Gelplatte,
3) Anbringen der Elektroden an der Längsseite, Sättigung mit Elektrodenflüssigkeit,
4) Eintauchen der mitgelieferten Filterplättchen in das jeweils zu untersuchende Serum und deren Plazierung an der Kathodenseite des Gels in 5 mm Abstand,
5) Anschluß an das Netzteil LKB 3371 E, Spannung 1000 V, Stromstärke 25 mA.
6) Entfernung der Filterplättchen nach 30 Minuten,
7) Ende der Laufzeit nach insgesamt 3 Stunden,
8) Fixation in einer Lösung von 57,5 g Trichloressigsäure und 17,25 g Sulfosalizylsäure auf 500 ml aqua dest. über 30 Minuten,
9) Entfärbung mit einer Lösung von 500 ml Äthanol und 160 ml Acetessigsäure, aufgefüllt auf 2000 ml mit aqua dest. über 5 Minuten,
10) Färbung mit einer Lösung von 0,460 g Coomassie Brillant Blau R - 250 in 400 ml Entfärbelösung.
11) Wiederholtes Entfärben,
12) Konservierung in einer Lösung von 40 ml Glycerin in 400 ml Entfärbelösung (1 Stunde), anschließend Lufttrocknung (ca. 12 Stunden)

Zur sicheren Beurteilung der gewonnenen Bandenmuster wurden parallel Referenzseren bekannter Phänotypen untersucht; insgesamt können auf einer Platte 24 verschiedene Seren analysiert werden.

Abbildung 2: Ergebnisse der Phänotypbestimmung* durch Elektrofokussierung

* Die Phänotypisierung erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Roth und Frau Cramer (Medizinische Klinik, Labor Prof. Dr. Havemann).

Tabelle 14 : Datenübersicht der Kinder, die einer Nachuntersuchung unterzogen wurden (geordnet nach A1AT-Serumspiegeln)

Nr.	Name		Geb. dat.	A1-Glob. % (Ausgangsw.)	A1-Glob. % (Kontrollw.) bei Nach-unters.	Pi	Jetz. Diagnose	A1AT (mg %)	pathol. Laborw.
1	Kerstin	W.	25.02.64	0,5	1,0	ZZ	Leberzirrhose	unter 10	Bili, Transaminasen, AP- und Gamma-Globuline erhöht
2	Astrid	W.	15.02.67	1	0,5	ZZ	leicht. Leberfunkt. störg.	40	GOT und AP erhöht
3	Irene	S.	28.01.63	1	1,5	SZ	Anorexia nerv.	96	
4	Sven	F.	16.02.75	1	2,0	SZ	rezid. Bronchitis z.Z. O.B.	134	
5	Sebast.	E	24.03.67	1	0,5	MZ	Meteorismusneig., sonst o.B.	142	
6	Timo	D.	03.01.77	1	1,0	MZ	rezid. Bronchitis	144	
7	Axel	Z.	26.09.68	1	1,0	MZ	Alopezia tot.mal.	156	Leuko 13 000 Bili grenzwertig

Fortsetzung Tab. 14

Nr.	Name	Geb. dat.	A1-Glob. % (Ausgangsw.)	A1-Glob % (Kontrollw.) bei Nach-unters.	Pi	Jetz. Diagnose	A1AT (mg %)	pathol. Laborw.
8	Claudia Z.	04.02.67	1	1,5	MZ	Anfallsleiden, debil	168	
9	Karin P.	20.10.70	1	2,0	MZ	o.B.	168	
10	Mathias M.	26.04.72	1	1,0	MZ	o.B.	180	
11	Rosw. Z.	16.05.67	1	2,0	MP	rezid. Bronchitis z.Z. o.B.	180	
12	Anne S.	13.12.73	1	1,0		o.B.	218	
13	Simone K.	19.05.69	1	1,0		supraventr. Extra-systolie	218	
14	Jochen A.	24.01.68	1	2,5		saisonale allerg. Rhinitis	286	
15	Thomas S.	28.06.69	1	1,0		Adipositas	286	
16	Tobias S.	07.07.77	1	1,0		o.B.	286	

Bei allen Patienten mit einem Serumspiegel unter 200 mg % wurde die Phänotypbestimmung angeschlossen, zudem bei den Familienangehörigen von Irene S.

9. Kasuistik und Familienuntersuchung

Kerstin W. geb. 25.2.64

1. stationärer Aufenthalt: 17.12.73 - 8.2.74
Aufnahme in Univ. Kinderklinik Marburg wegen einer vom Hausarzt festgestellten Splenomegalie.

Anamnese: unauffälliger Schwangerschaftsverlauf, normale Geburt, Geburtsgewicht 2750 g, Länge 47 cm, kein Ikterus.
Während der Säuglingsperiode fiel der Mutter Vorwölbung des Bauches auf. Mit 7 Jahren Armbruch.

Kinderkrankheiten: Varizellen, Masern. Schutzimpfungen: BCG, Pocken, Polio oral, Tetanus.

Familienamnese: Großmutter an Herzinfarkt verstorben.

Aufnahmebefund: 9 9/12 Jahre altes, schlankes Mädchen,
Größe 129 cm (P* 3-10), Gewicht 23,7 kg (P 3-10).
Milz derb, 8 cm, Leber 4 cm unterhalb des Rippenbogens, deutlich induriert.
Kein Ikterus, keine Leberhautzeichen, Herz und Lunge physikalisch o.B.

Laborbefunde: BSG 1/3 Hb 13,0, Retikulozyten 12 %°, Leukozyten 3400, normales Differentialblutbild, Gerinnungsstatus: PTT und Thrombinzeit normal, Quick mit 50 % erniedrigt, Thrombocyten 50 000.
GOT 30, GPT 16 U/l, Bilirubin (gesamt) 1,6 mg %, Bilirubin (direkt) 1,3 mg %, Gamma - GT 84 mE/ml.
Serumelektrophorese: Alpha-1-Globulin mit 1 rel. % vermindert, Gamma- Globuline mit 20 rel. % an der oberen Normgrenze.
Im Normbereich: LDH, alkalische Phosphatase, Cholesterin, Elektrolyte und Immunglobuline. Australiaantigen und Rheumaserologie negativ.
Röntgen:
Ösophagus: Varizen im unteren Drittel. Thorax: o.B., Urogramm o.B.

* P = Perzentilwert

Perkutane Splenoportographie: intrahepatischer Block mit portaler Hypertension und Kollateralkreislauf über die vena coronaria ventriculi, Ösophagusvarizen und über die Nabelvenen, mäßig ausgeprägtes Cruveilhier-Baumgarten-Syndrom.

Knochenmarkspunktion: Normaler Markausstrich.
Von einer Leberpunktion wurde wegen des Blutungsrisikos abgesehen.

Diagnosen: Hepatosplenomegalie mit intrahepatischem Block, Ösophagusvarizen, splenomegale Markhemmung mit Thrombo- und Leukozytopenie. Therapie: "derzeit nicht erforderlich".

Bei den regelmäßigen ambulanten Kontrolluntersuchungen wurde eine zunehmende Anämisierung festgestellt und eine erneute stationäre Aufnahme veranlaßt.

---

2. stationärer Aufenthalt: 11.3. - 27.3.75 Univ. Kinderklinik

Aufnahmebefund: 11 jähriges Kind in gutem AZ, Leber 1 cm unterhalb des Rippenbogens, Milz bis auf Nabelhöhe reichend.

Labordaten: BSG 7/16, Hb 9,0 g %, Ery 4,06 Mill., Leuko 3200, Retikulozyten 10 %, Quick 52 %, PTT und Thrombinzeit normal, Thrombozyten 70 000. Freie EBK mit 320 mg % stark erhöht, Serumeisen mit 21 ng % stark vermindert, Haptoglobin nicht nachweisbar. GOT 25, GPT 15 U/l LDH 150 mU/ml, Gamma - GT 50 mE/ml, alkalische Phosphatase normal, Alpha-1-Antitrysin mit 170 mg % leicht erniedrigt.

Knochenmarkspunktion: normale Verteilung der Vorstufen aller Markanteile.

Röntgen: Thorax: o.B. Ösophagus: inkonstante Kontrastmittelaussparungen, die zum Beweis von Ösophagusvarizen nicht ausreichen.

Leber-Milz-Szintigramm: leichte Lebervergrößerung, ausgeprägte Splenomegalie. Die Milz überragt den linken Rippenbogen um 6-7 cm, Form und Speichermuster der Leber weisen auf fibrotischen Umbau hin.

Diagnosen: Hepatosplenomegalie mit intrahepatischem Block, splenomegale Markhemmung, hypochrome Anämie, Verdacht auf Ösophagusvarizen. Therapie: Kendural^{R}C 1 Dragee, Konakion^{R} 5 mg täglich

Ambulante Kontrolluntersuchungen: (April 75 bis Februar 77) Gerinnungsstatus unverändert, gute Besserung der Anämie. Auf Vorschlag der Kinderklinik erfolgt stationäre Aufnahme in der Medizinischen Klinik zur weiteren Abklärung der Erkrankung.

---

3. stationärer Aufenthalt: 16.3.77 - 5.4.77 Medizinische Klinik.

Aufnahmebefund: 13 jähriges, beschwerdefreies Mädchen. Größe 147 cm (P 20), Gewicht 30 kg (P 5). Kein Ikterus, diskrete Rötung der Handinnenflächen, sonst ohne Leberhautzeichen, Lunge und Herz o.B. Leber 9 cm in der MCL, induriert und scharfrandig.
Milz fast bis zum Beckenkamm reichend, derbe Konsistenz.

Laborwerte: BSG 5/11, Hb 14,0, Leukos 2500, Reti 14 %, Thromboz. 54000, Bili ges. 1,5 mg % (direkt 0,6 mg %).
GOT 24, GPT 17 U/l, Gamma - GT 69 mE/ml, LDH 204 mU/ml
Quick 56 %, PTT an der oberen Normgrenze.
Australiaantigen und Luesserologie negativ.
Im Normbereich: T3, T4, Haptoglobin, Kupfer in Serum und Urin und Erythrozytenenzyme.
A1AT bei zweimaliger Untersuchung unter 10 mg %.
Phänotypbestimmung Pi ZZ. (Humangenetik Hamburg, Prof. Goedde)

Röntgen: Abdomenübersichtsaufnahme: bis zum Beckenkamm reichende Milz. Thorax: o.B.

Ultraschalluntersuchung: Leber ca. 12 cm im craniocaudalen Durchmesser, diffus aufgelockert, Milz 15 X 9 cm.

Laparoskopie: feinknotige Cirrhose einer deutlich vergrößerten Leber; Leberfarbe deutet auf vermehrte Fetteinlagerung hin, Milz

reicht bis zum Beckenrand. Bei zwei Punktionsversuchen kann kein Material gewonnen werden.

Leberblindpunktion: erst beim zweiten Versuch werden kleinste Gewebsbröckel gewonnen.

Leberhistologie: am vorliegenden, winzigen Material lediglich portale Fibrose feststellbar, für fortschreitenden Prozeß im Sinne einer chronisch aggressiven Hepatitis oder fortschreitender Cirrhose keine Anhaltspunkte, kein Hinweis auf Speicherkrankheit.

Katheterisierung des Herzens und der Lebervene:
Druck im kleinen Kreislauf normal, Lebervenenkapillardruck bei eingekeilter Katheterspitze mit 23 mm Hg stark erhöht.

Augenärztlicher Befund: o.B., kein Hinweis auf Morbus Wilson.

Diagnosen: feinknotige Lebercirrhose (makroskopisch), portale Hypertension mit Splenomegalie, Verdacht auf Ösophagusvarizen. Hypersplenismus (Leukopenie, Thrombopenie), Prothrombinmangel.
Therapie: weiterhin 10 Tropfen Konakion^{R}/die, regelmäßige ambulante Kontrolle.

Beurteilung: Die Leberpunktion ergibt erst beim 4. Versuch winzige Gewebsbröckel, bei deren histologischer Untersuchung lediglich eine portale Fibrose nachweisbar ist.
Der bei der Laparoskopie erhobene Befund reicht jedoch für die Diagnose einer feinknotigen Lebercirrhose aus.
Ätiologisch liegt eine Hepatopathie bei homozygotem A1AT-Mangel (Pi ZZ) vor; Hinweise auf andere Faktoren, die eine Lebererkrankung hervorrufen können, fehlen.
Laborchemisch bestehen Zeichen einer geringgradigen Leberfunktionsstörung (Quickwert, Bilirubin, Transaminasen, Gamma - GT), bisher keine besondere Blutungsneigung; seit 1973 ist subjektiv, klinisch und laborchemisch keine wesentliche Verschlechterung des Befindens eingetreten; halbjährliche Kontrolluntersuchungen werden in der Leberambulanz der Medizinischen Klinik durchgeführt.

Tabelle 15 : Verlaufskontrolle ausgewählter Laborparameter bei Kerstin W.

Parameter	Normbereich	Einheit	12 / 73	3 / 75	Ambulanz 10 / 76	3 / 77	Ambulanz 4 / 78
GOT	bis 20	U/l	30	25	25	24	23
GPT	bis 20	U/l	16	15	14	17	21
Gamma - GT	bis 18	mE/ml	84	50	68	69	36
Bili (gesamt)	bis 1,0	mg%	1,6	1,1	1,45	1,5	0,9
(direkt)	bis 0,3	mg%	1,3	0,2	-	0,6	-
Quick	70 - 100	%	58	52	54	56	57
PTT	unter 55	sec.	45,5	53,5	54,5	56	-
Thrombozyten	150 000-400 000	/mm^3	50 000	70 000	32 000	54 000	51 000
Leukozyten	4 800 - 10 800	/mm^3	3 400	3 200	3 700	2 500	3 300
Retikulozyten	5 - 15	%	8	10	32	14	-
Hämoglobin	12 - 18	g%	13,2	9,0	13,0	14,0	13,5
Gamma - Globul.	bis 20	rel.%	20	22	-	23,8	24,4
BSG	bis 10/20	-	1/3	7/16	-	5/11	-
A1AT	200 - 400	mg%	-	*170	-	< 10	< 10

* A1AT-Spiegel über 130 mg% sind bei Patienten mit Pi ZZ bisher nicht bekannt, am ehesten ist eine Fehlbestimmung oder Verwechslung anzunehmen.

Astrid W. geb. 15.2.67 (Schwester von Kerstin)

Stationärer Aufenthalt: 24.10 - 26.10.77
Aufnahme erfolgt zur Abklärung, nachdem im Rahmen einer Familienuntersuchung eine starke Verminderung des A1AT-Spiegels im Serum festgestellt worden war.

Anamnese: normale Schwangerschaft, Spontangeburt 14 Tage nach Termin, Geburtsgewicht 2 800 g, unauffällige Neugeborenen- und Säuglingsperiode. Kinderkrankheiten: Masern, Varizellen.
Impfungen: BCG, Pocken, Polio oral.
1976 stat. Chirurg. Klinik, Ausschluß einer Appendizitis.

Aufnahmebefund: 10 8/12 Jahre altes, zierliches Mädchen in gutem AZ, Größe 136 cm (P 10-25), Gewicht 26,9 kg (P 3), blasse Haut, spärliche Fettpolster.
Herz und Lunge o.B. Abdomen weich, Leber und Milz nicht tastbar vergrößert.

Röntgen: Thorax o.B., Ösophagus: kein Anhalt für Ösophagusvarizen.

Laborbefunde: BSG 4/10, GPT mit 20 U/l grenzwertig, alkalische Phosphatase mit 405 mU/ml erhöht (Norm bis 160), Alpha-1-Globuline in der Serumelektrophorese mit 1 rel. % herabgesetzt. Alpha-1-Antitrypsin im Serum mit 40 mg % stark erniedrigt.
Im Normbereich: Blutbild, Thrombocyten, Retikulocyten, Quick, PTT, GOT, LDH, Gamma - GT, Bilirubin, Serumkupfer, Kupferausscheidung im Urin, Erythrocytenenzyme und Immunelektrophorese. Australiaantigen und Rheumaserologie negativ.

Phänotypbestimmung: Pi ZZ.

Leberblindpunktion: histologisch normales Lebergewebe, keine Verlängerung und Verbreiterung der portalen Felder, keine Abbauvorgänge in der Azinusperipherie, keine Vermehrung der Sternzellen.
In der PAS-Reaktion nach Diastasebehandlung finden sich in der Läppchenperipherie vereinzelt globuläre PAS-positive Einschlüsse.

Ultraschalluntersuchung: Leber, Milz, Pankreas und rechte Niere unauffällig, Gallenblase etwas groß.

Aminosäurenchromatogramm im Urin: Asparaginsäure leicht erhöht, sonst Normalbefund.

Augenärztliche Untersuchung: o.B.

Diagnose: leichte Leberfunktionsstörung bei homozygotem A1AT-Mangel Pi ZZ.

Beurteilung: Bei Astrid liegt ebenso wie bei ihrer Schwester Kerstin ein schwerer Alpha-1-Antitrypsinmangel Pi ZZ vor, die histologische Untersuchung des Lebergewebes ergibt keine Hinweise auf eine vorliegende Leberschädigung.
Leber und Milz erweisen sich bei Palpation und Ultraschalluntersuchung als nicht vergrößert.
Somit deuten lediglich die an der oberen Normgrenze liegende GPT und die erhöhte alkalische Phosphatase auf eine milde Leberfunktionsstörung hin. Regelmäßige ambulante Kontrolluntersuchungen sind vereinbart.

Abbildung 3: Stammbaum der Familie W.*

* nach Daten von Dr. Roth

Abbildung 4 - 1 bis 10: Elektrophoresediagramme der Träger von Mangelallelen des Pi Systems und Übersicht anamnestischer Daten

Abb. 4 - 1

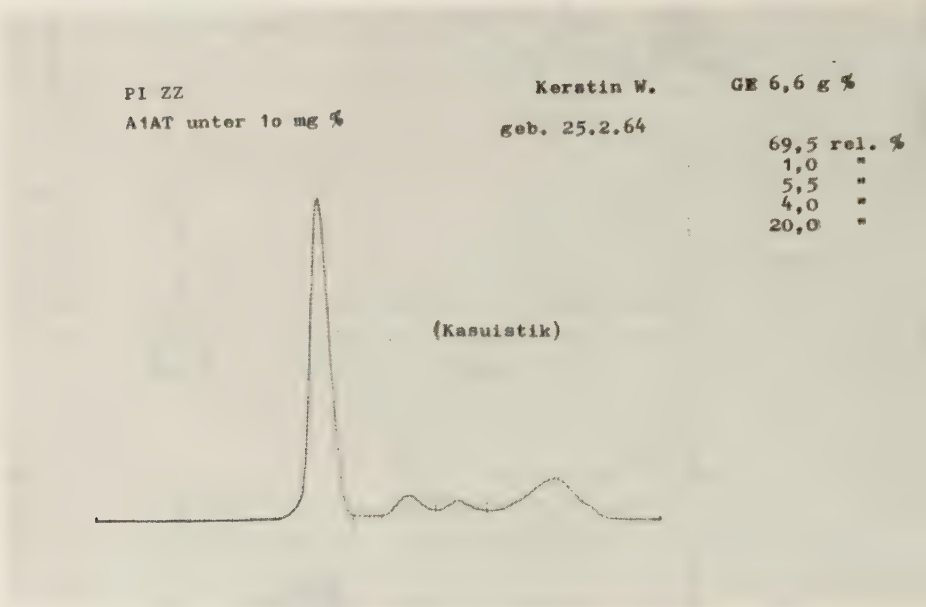


Abb. 4 - 2

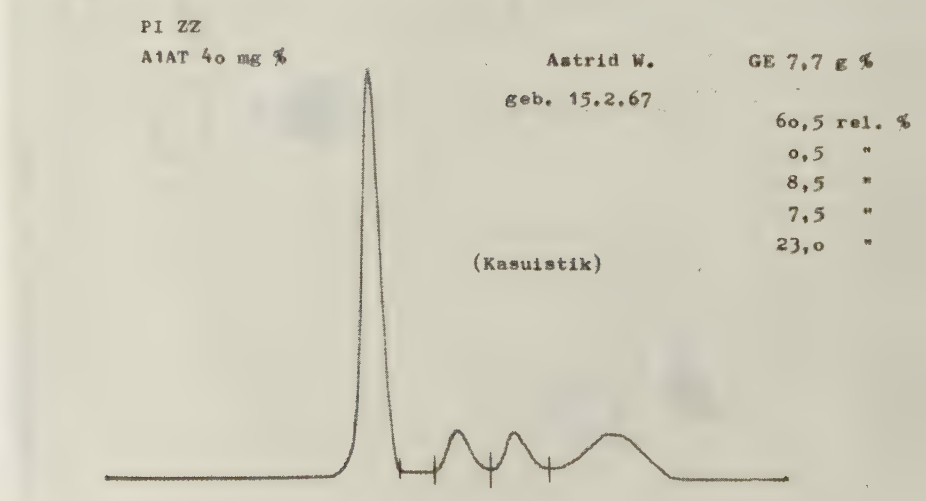


Abb. 4 - 3

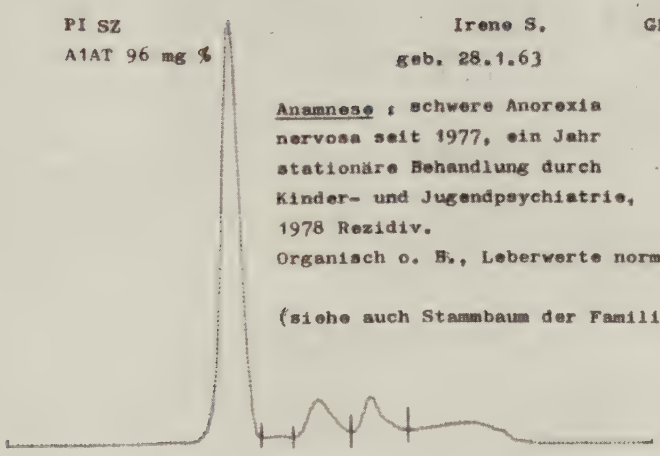

PI SZ
A1AT 96 mg %
Irene S.
geb. 28.1.63
GE 7,2 g %
67,5 rel. %
1,5 "
8,0 "
9,0 "
14,0 "
Anamnese : schwere Anorexia nervosa seit 1977, ein Jahr stationäre Behandlung durch Kinder- und Jugendpsychiatrie, 1978 Rezidiv.
Organisch o. B., Leberwerte normal.
(siehe auch Stammbaum der Familie S.)

Abb. 4 - 4

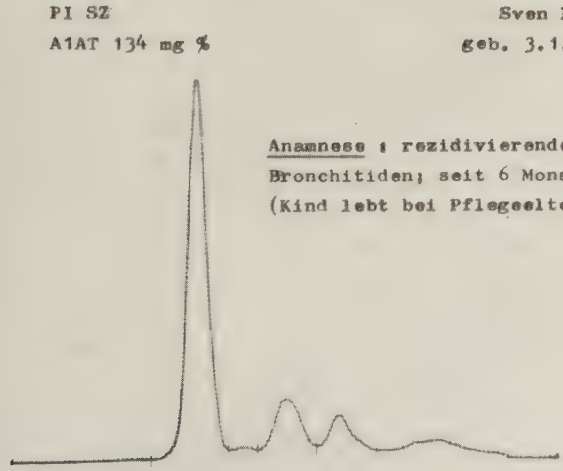

PI SZ
A1AT 134 mg %
Sven F.
geb. 3.1.75
GE 6,7 g %
66,5 rel. %
2,0 "
11,5 "
9,5 "
10,5 "
Anamnese : rezidivierende Bronchitiden; seit 6 Monaten o.B.
(Kind lebt bei Pflegeeltern)

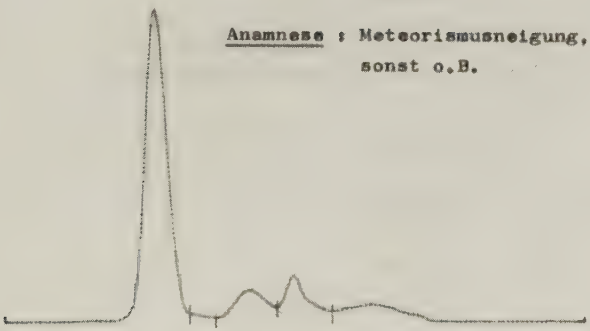
Abb. 4 - 5

PI MZ
A1AT 142 mg %

Sebastian E.
geb. 24.3.67

GE 7,8 g %

67,o rel. %
o,5 "
8,o "
12,5 "
12,o "



Anamnese : Meteorismusneigung, sonst o.B.

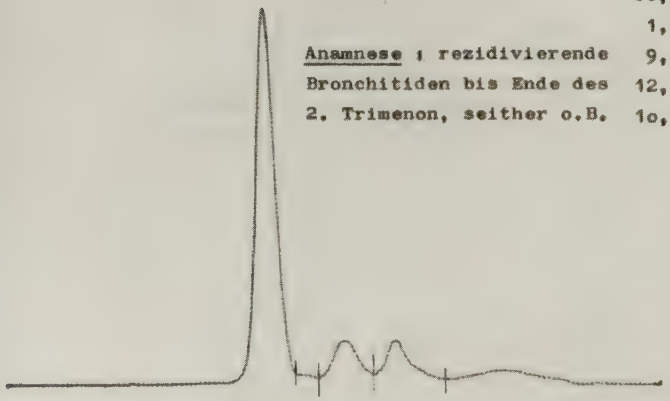
Abb. 4 - 6

PI MZ
A1AT 144 mg %

Timo D.
geb. 3.1.77

GE 7,3 g %

66,5 rel. %
1,o "
9,5 "
12,5 "
1o,5 "



Anamnese : rezidivierende Bronchitiden bis Ende des 2. Trimenon, seither o.B.

Abb. 4 - 7

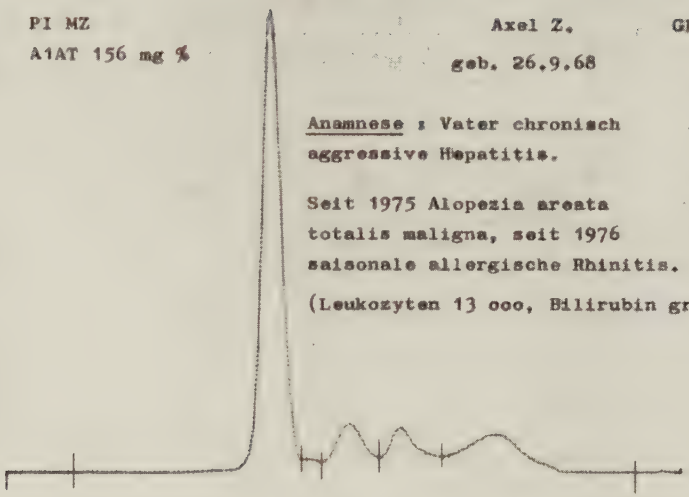

PI MZ
A1AT 156 mg %
Axel Z.
geb. 26.9.68
GE 7,4 g %
65,0 rel. %
1,0 "
8,0 "
10,5 "
15,5 "
Anamnese : Vater chronisch aggressive Hepatitis.
Seit 1975 Alopezia areata totalis maligna, seit 1976 saisonale allergische Rhinitis.
(Leukozyten 13 000, Bilirubin grenzwertig)

Abb. 4 - 8

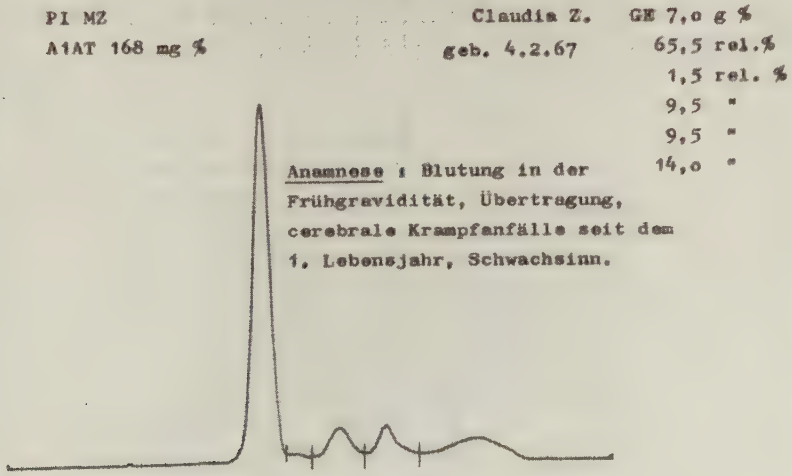

PI MZ
A1AT 168 mg %
Claudia Z.
geb. 4.2.67
GE 7,0 g %
65,5 rel.%
1,5 rel. %
9,5 "
9,5 "
14,0 "
Anamnese : Blutung in der Frühgravidität, Übertragung, cerebrale Krampfanfälle seit dem 1. Lebensjahr, Schwachsinn.

Abb. 4 - 9

PI MZ
A1AT 168 mg %

Karin P. GE 7,2 g %
geb. 2o.1o.7o

6o,5 rel. %
2,o "
11,5 "
9,5 "
16,5 "

Anamnese : Frühgeburt, postnatal Hepatomegalie bei normalen Laborwerten, derzeit o.B.

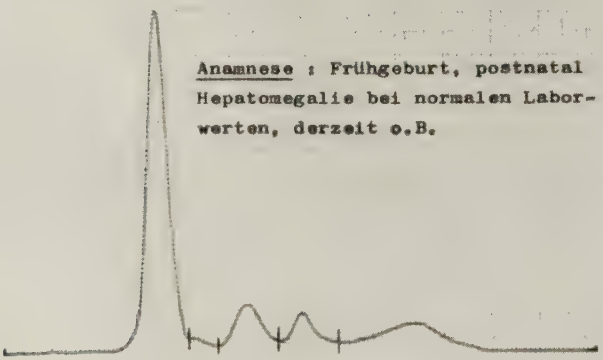


Abb. 4 - 10

PI MZ
A1AT 18o mg %

Mathias M. GE 7,3 g %
geb. 26.4.72

66,o rel. %
1,o "
8,5 "
8,5 "
16,o "

Anamnese : mit 5 Jahren vorübergehend Enuresis nocturna, derzeit o.B.

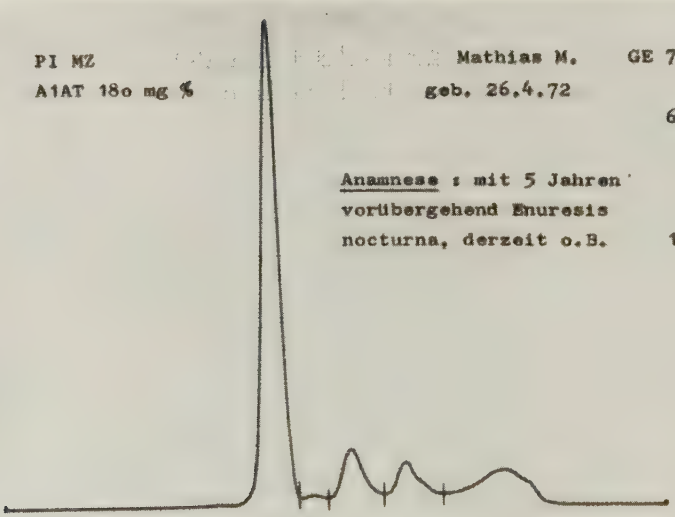
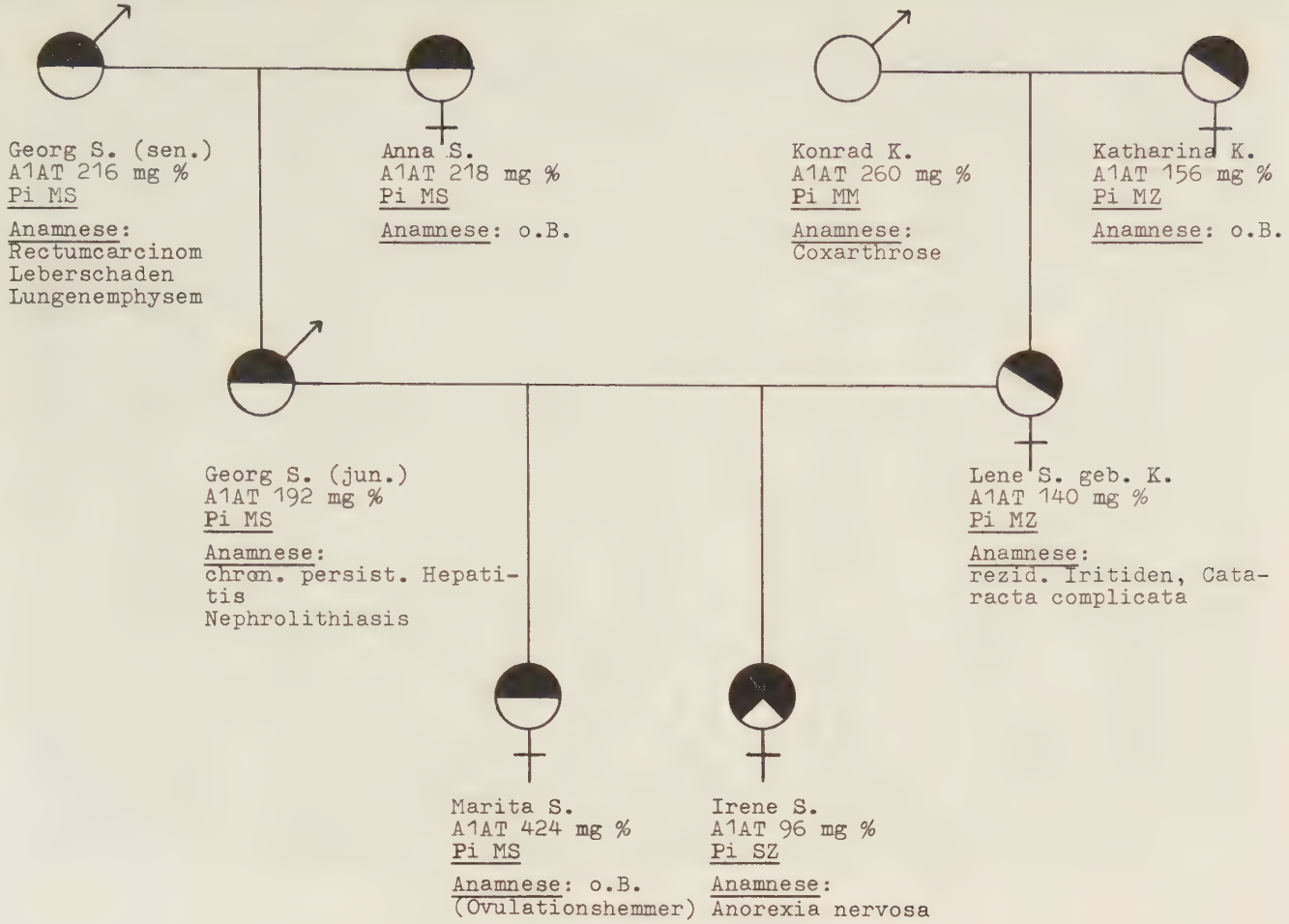


Abbildung 5: Stammbaum der Familie S.



10. Epikrise und Diskussion

Im folgenden Abschnitt sollen Vergleiche gezogen werden zwischen den Untersuchungsergebnissen und in der Literatur mitgeteilten Erkenntnissen über A1AT-Mangel.

Beide Kinder mit homozygotem Defekt, die Zeichen unterschiedlich ausgeprägter Lebererkrankungen aufweisen, hatten - bei Geburt um den errechneten Termin - ein im Vergleich zur Norm vermindertes Geburtsgewicht (ca.2800 g) und stimmten darin mit vielen in der Literatur beschriebenen Fällen überein (38,86, 164, Kap.4.3.4.).
Auch hinsichtlich der Erstmanifestation der Hepatopathie unterscheiden sich Kerstin und Astrid W. nicht von dem Spektrum bisher bekannter Kasuistiken (Kap. 4.3.1.).
Bei Kerstin fiel 1973 - anläßlich einer Untersuchung durch den Hausarzt im Alter von 10 Jahren eine Splenomegalie auf. Die stationäre Untersuchung führte zur Entdeckung einer feinknotigen Lebercirrhose; Ösophagusvarizen wurden bei der Splenoportographie beschrieben, kamen jedoch röntgenologisch nur inkonstant zur Darstellung, die Lebervenenkatheterisierung bestätigte die portale Hypertension.
Bei leichtem Prothrombinmangel, der sich durch die Gabe von Vitamin K_1 bisher gut kompensieren läßt, sowie einer Thrombopenie (um 50 000) ist, abgesehen von einer geringen Tendenz zu Nasenbluten nach mechanischer Alteration, bisher keine besondere Blutungsdiathese aufgetreten.
Außer einer Befreiung vom Schulsport führt das Kind einen normalen Lebenswandel. Der klinisch-chemische Befund hat sich in den letzten 5 Jahren eher verbessert (Bilirubin normalisiert, Gamma - GT rückläufig; vgl. Tab. 15).

Mit 11 Jahren wurde Astrid W. - im Rahmen der Familienuntersuchung - als homozygote Defektträgerin erkannt. Bei der klinischen Untersuchung fiel lediglich eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und eine grenzwertige GPT auf; bei der histologischen Untersuchung konnten PAS-positive Einschlüsse in

den Hepatocyten nachgewiesen werden, Hinweise auf einen Leberparenchymschaden ergaben sich nicht.
Bei beiden homozygoten Schwestern fällt auch gegenwärtig noch ein erheblicher Entwicklungsrückstand gegenüber der Altersnorm auf (Gewicht und Größe unterhalb des 10. Perzentilwertes); hierzu fehlen vergleichbare Angaben anderer Autoren.

In der Literatur werden die unterschiedlichsten Verlaufsbeschreibungen der Hepatopathie bei A1AT-Mangel angegeben, so daß es nur schwer möglich ist, daraus Hinweise für die Prognosestellung bei beiden Geschwistern abzuleiten.

Für Kerstin ist die langfristige Prognose mit größter Wahrscheinlichkeit ungünstig, da bei der Cirrhose mit portaler Hypertension mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gerechnet werden muß, zu deren Lasten die meisten Todesfälle gehen (107).

Für eine bessere Prognose bei Astrid sprechen normale Transaminasen und der unauffällige histologische Befund.
Nach Moroz et al. 1976 (131) deuten normale Transaminasen ab dem 5. Lebensjahr auf einen günstigeren Verlauf hin; auch der von Morin et al. 1975 (130) beschriebene geringe, lediglich der Genfrequenz entsprechende Anteil homozygoter Träger des Allels Pi Z unter erwachsenen Lebercirrhotikern, läßt den Schluß zu, daß die Weichen für den Ausgang einer Hepatopathie bereits im frühen Kindesalter gestellt werden (vgl. Kap. 4.3.1.) und kann als für Astrids Schicksal günstiges Zeichen interpretiert werden.
Andererseits könnte daraus - für Kinder mit manifester Cirrhose - eine erheblich geminderte Chance für die Erreichung des Erwachsenenalters abgeleitet werden.
Die von mehreren Autoren beschriebene außerordentliche Variabilität der Krankheitsverläufe sollte jedoch, bei der Prognosestellung im Einzelfall, zur Zurückhaltung Anlaß geben (44,84,92).

Die weiteren Angehörigen der Familie W. sind gesund. Beide Elternteile tragen den Phänotyp Pi MZ, der Bruder Sven weist den normalen Typ MM auf (Abb.3).

Irene S. und Sven F. weisen beide den Phänotyp Pi SZ auf (sogenannte doppelte Heterozygotie). Eine Neigung zu bronchopulmonalen Erkrankungen bei Trägern dieses Phänotyps ist noch umstritten (66); Fälle von Anorexia nervosa sind in Zusammenhang mit A^1AT-Mangel bisher nicht beschrieben worden.

Die Untersuchung der Familienangehörigen von Irene, die wegen der auffälligen Familienanamnese erfolgte, deckte das Vorkommen von 2 unterschiedlichen Mangelgenen (S und Z) auf; 7 der 8 Familienangehörigen sind heterozygote Träger eines dieser Allele (Abb.5).

Bei Marita S. (Pi MS) ist der A^1AT-Serumspiegel - auch im Vergleich mit ihren Familienangehörigen - mehr als doppelt so hoch wie erwartet; die Einnahme von Ovulationshemmern könnte dabei eine Rolle spielen (Tab.9).

Die A^1AT-Serumspiegel der übrigen Familienangehörigen entsprechen den bei den jeweiligen Phänotypen erwarteten Größenordnungen. Leber- und Lungenerkrankungen in Beziehung zum Typ Pi MS, wie im väterlichen Zweig der Familie S. vorkommend, sind bisher nicht berichtet worden.

Lene S. (Pi MZ) leidet an rezidivierenden Iritiden mit Sekundärkatarakt. Dies steht in Übereinstimmung mit einer Untersuchung von Brewerton et al. 1978 (20), die unter 80 Patienten mit akuter Iritis in 20 Fällen (25 %) den Phänotyp Pi MZ nachweisen konnten; eine genetische Disposition ist demnach anzunehmen.

Von den 8 heterozygoten Trägern von Pi Z sind 2 wegen rezidivierender Bronchitiden in Behandlung, jedoch ist gegenwärtig die Frage eines Zusammenhanges mit dem A^1AT-Mangel noch nicht beurteilbar (Kap. 4.2.2.2.).

Von den übrigen Heterozygoten sind 3 völlig gesund, ein Kind leidet an einer Alopezia areata totalis maligna, ein anderes an cerebralen Krampfanfällen und Debilität (Tab.14), keine dieser Erkrankungen wurde bisher in Beziehung zum A1AT-Mangel gebracht.

Unter dem primär ausgewählten Patientenkollektiv (A1AT $\leq$ 1 rel.%) waren 5 Kinder (10 %) mit nephrotischem Syndrom, deren niedriger Alpha-1-Globulinanteile nach Abklingen der Erkrankung wiederholt im Normbereich lagen.
In diesem Zusammenhang beschrieben Lubec et al. 1976 (118) den Abfall des A1AT-Spiegels in der akuten Phase glomerulärer Nierenkrankheiten und führten dies sowohl auf einen Verlust durch Proteinurie als auch auf Verbrauch bei der Inaktivierung von Proteinasen zurück.

Trotz intermediärer A1AT-Serumspiegel bei Pi MZ wurden bei der Nachuntersuchung zum Teil normale Prozentanteile der Alpha-1-Globuline ermittelt, während bei der Einbeziehung der Extinktionskurve in allen Fällen eine - im Vergleich zu den Alpha-2-Globulinen - nur gering ausgebildete Alpha-1-Globulinzacke auffiel (Abb.4).
Diese Unzuverlässigkeit der Prozentualverteilung und bessere Aussagekraft des Kurvenverlaufs bei Verwendung der Elektrophorese als Screeningmethode wurde bereits beschrieben (19, 137).

Auch konnte die Beobachtung von Osswald 1976 (137) bestätigt werden, der bei allen Patienten mit homozygotem A1AT-Mangel Pi ZZ die Diagnose aus dem Extinktionsdiagramm der Elektrophorese stellen konnte, denn nur bei den Elektrophoresediagrammen von Kerstin und Astrid W. fehlte die Alpha-1-Globulinzacke komplett, während bei allen Heterozygoten ein kleiner Kurvengipfel erkennbar war (Abb.4).
Unabhängig von der allgemeinen Gültigkeit dieser Aussage empfiehlt es sich, bei der Verwendung der Elektrophorese zum A1AT-Screening, eine möglichst große Amplitude für die Extinktionsschreibung zu wählen, um die Fehlerquellen bei der Auflö-

sung der - schon im Normalfall - relativ geringen Alpha-1-Fraktion zu limitieren.
Auf die Wichtigkeit einer Adjustierung der Basislinie nach jeder Auswertung wurde bereits von Liebermann et al. 1969 (116) hingewiesen.

Aus der gefundenen Homozygotenzahl und der Anzahl der in die Untersuchung einbezogenen Elektrophoresen (10 200) läßt sich eine Häufigkeit der Variante Pi ZZ von etwa 1 : 5 000 annehmen.
Unter der Voraussetzung, daß keine Patienten dieses Phänotyps unerkannt blieben, ist Übereinstimmung mit der bei O'Brien et al. 1978 (135) angegebenen Inzidenz feststellbar.

11. Prophylaxe und therapeutische Ansätze

Gesteigerte Krankheitsrisiken für die Entwicklung von Hepatopathie und obstruktivem Lungenemphysem erscheinen bei homozygotem A1AT-Mangel relativ gesichert.
Um Aufschluß über das Risiko Heterozygoter zu erhalten, sind noch umfangreichere prospektive Studien abzuwarten. Nach jenen vorliegenden Untersuchungen, die ein erhöhtes Risiko Heterozygoter für die Entwicklung obstruktiver Lungenerkrankungen belegen konnten, scheinen Heterozygote Pi MZ im Vergleich zum Typ MM etwa, 2 - 3 Mal häufiger zu erkranken; dagegen ist das Risiko von Rauchern ohne A1AT-Mangel - im Vergleich zum Nichtraucherkollektiv - nach verschiedenen Autoren höher einzuschätzen (110,112,123,129). Ob das Zusammentreffen der Risikofaktoren Rauchen und Pi MZ - falls sich dabei das erhöhte Risiko bestätigt - eine mehr als nur additive Beeinflussung des Emphysemrisikos bedeutet, ist bisher nicht absehbar.

In der Pädiatrie sollten folgende Symptome zur Einbeziehung des A1AT-Mangels in die differentialdiagnostischen Überlegungen führen: (59,85,86,92,144)
Ikterus prolongatus, Hepatomegalie, Splenomegalie, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, Gamma - GT und Transaminasen; rezidivierende bronchopulmonale Infekte.

Zur kausalen Beeinflussung des A1AT-Mangels wurden verschiedene therapeutische Versuche unternommen, jedoch gelang es weder mit Phenobarbital noch mit Steroiden, eine Enzyminduktion mit resultierendem Anstieg der A1AT-Serumspiegel herbeizuführen (144).
Eine exogene Zufuhr von Proteinase-Inhibitoren durch Infusion von Serumpräparaten oder mit Hilfe synthetischer Antiproteasen (Trasylol^{R}) ist wegen der großen Substanzmengen, die zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Serumspiegels benötigt würden, nicht einmal kurzfristig - z.B. im entzündlichen Schub - reali-

sierbar (kurze Halbwertzeit), ohne daß überhaupt der therapeutische Nutzen erwiesen wäre (32,119).
Als kausale Therapie versuchten Sharp und Freier 1972 (127) eine homologe Lebertransplantation bei einem Kind, dessen schwere Lebererkrankung durch einen intrapulmonalen arteriovenösen Shunt von 50 % kompliziert war; binnen 2 Tagen kam es zur Normalisierung der A1AT-Spiegel, jedoch trat wenige Tage später - infolge postoperativer Komplikationen - der Tod ein.

Obwohl derzeit noch ein sehr risikoreicher Eingriff, ist eine zukünftige wichtige Rolle der Lebertransplantation für die Behandlung parenchymatöser Lebererkrankungen im Endstadium durchaus vorstellbar, zumal die Abstoßungsreaktion - im Vergleich zu den Nierentransplantaten - wesentlich schwächer verläuft und die chirirgische Technik inzwischen stark verbessert wurde (28).
In dieser - therapeutisch wenig erfolgversprechenden - Situation kommt einer wirksamen Prophylaxe besondere Bedeutung zu. Folgende Hinweise sind für die Beratung von Patienten mit homozygotem A1AT-Mangel wichtig: (5,27,111,167)

1) Meidung inhalativer Noxen wie Rauchen, proteinasehaltige Sprays und Waschmittel sowie generell von Irritantien mit Reizwirkung auf das Bronchialsystem.

2) Berufsberatung (Vermeidung von Bergbau und anderen Arbeiten, die mit bronchopulmonaler Belastung einhergehen).

3) Frühzeitige und konsequente Behandlung von bronchopulmonalen Infekten (Antibiotika).

4) Vermeidung potentiell leberschädigender Substanzen (Alkohol).

Berichte verschiedener Autoren (27,30,54,107,188) über Leberdekompensation nach Halothannarkosen lassen eine mögliche Gefährdung von Kindern mit schwerem A1AT-Mangel annehmen und Halothan sollte in solchen Fällen möglichst nicht zur Anwendung kommen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die genetische Beratung sowohl der Eltern homozygoter Kinder, als auch heterozygoter Individuen vor einer Eheschließung.
Da im günstigsten Fall beide Elternteile homozygoter Kinder des Phänotyps Pi ZZ selbst heterozygote Träger des Allels Z sind, beläuft sich das Risiko, daß ein weiteres Kind erneut homozygoter Defektträger ist, auf 25 %.
Bei den heterozygoten Defektträgern ist vor der Eheschließung eine eugenische Beratung mit Phänotypbestimmung beim Partner zu empfehlen (86).

Ein bisher kaum untersuchtes Gebiet stellt die pränatale Diagnostik dar (137). Da nach O'Brien et al. 1978 (135) eine displazentare Passage von A^1AT nicht erfolgt, ist zu erwarten, daß im Fruchtwasser, das etwa 10 % der A^1AT-Serumkonzentration enthält, nur der kindliche Phänotyp nachweisbar ist (64).

So gelang es kürzlich Roth (147), in Amnionflüssigkeit den Phänotyp Pi M nachzuweisen, während beide Elternteile heterozygote Träger des Merkmals Z waren. Systematische Untersuchungen wurden auf diesem Teilgebiet bisher nicht durchgeführt.

Für forensische und erbbiologische Untersuchungen war das Pi-System - bedingt durch die geringe Ausschlußwahrscheinlichkeit - bisher kaum geeignet (89), hier dürfte die Entdeckung der Untergruppen von Pi M zu einer Aufwertung des Systems führen.

Ein generelles Screeningprogramm für A^1AT-Mangel ist gegenwärtig nicht zu fordern, solange nicht weitere prospektive epidemiologische Daten - insbesondere hinsichtlich des Heterozygotenrisikos - verfügbar sind.

12. Zusammenfassung

Im ersten Abschnitt der Arbeit wird - unter Berücksichtigung der wichtigsten, deutsch- und englischsprachigen Publikationen - der aktuelle Kenntnisstand über Alpha-1-Antitrypsin (A1AT) dargestellt.
Der Proteinase-Inhibitor (Pi) A1AT besitzt ein breites Wirkspektrum gegenüber Proteinasen. In der Serumelektrophorese wandert A1AT im Bereich der Alpha-1-Globulinbande und macht mengenmäßig etwa 90 % dieser Fraktion aus; daher können aus der Serumelektrophorese Hinweise auf einen bestehenden A1AT-Mangel gewonnen werden.
Neben transitorischen Schwankungen der A1AT-Serumspiegel kommen genetisch bedingte A1AT-Mangelzustände vor, die sich in das System eines autosomal-kodominanten Vererbungsmodus einordnen lassen (Pi System). Diese - bisher 30 bekannten Allele - kodieren Phänotypen, die sich mittels elektrophoretischer Techniken differenzieren lassen und mit Großbuchstaben benannt werden. Im Mittelpunkt des Interesses stehen homozygote Träger des Allels Pi Z, bei denen ein gesteigertes Risiko hinsichtlich des Auftretens einer frühkindlichen Hepatopathie und eines obstruktiven Lungenemphysems im Erwachsenenalter relativ gesichert erscheint. Zahlreiche weitere Syntropien wurden berichtet, jedoch ist deren - mehr als zufällige - Beziehung zu A1AT-Mangel bisher unbestätigt.

Im zweiten Abschnitt wird über eigene Untersuchungen berichtet, die zur Aufdeckung bisher unerkannter Fälle von A1AT-Mangel aus dem Patientengut der Marburger Universitäts-Kinderklinik dienen sollten. Dazu wurden alle 10 200 Celluloseacetatfolien (CAF)- Elektrophoresen analysiert, die von 1969 bis 1978 im Labor der Kinderklinik durchgeführt wurden.

50 Patienten wiesen Alpha-1-Globulinwerte ≤ 1 rel. % auf, jedoch konnte - nach Studium der Krankengeschichten - bei einem Großteil dieser Kinder der Verdacht auf A1AT-Mangel durch weitere Elektrophoresediagramme oder vorliegende A1AT-Serumspiegelbestimmungen entkräftet werden.
Bei 5 Kindern lag eine transitorische Verminderung der Alpha-1-Globuline in der Exazerbationsphase eines nephrotischen Syndroms vor.
Nachuntersucht wurden 16 Kinder mit stark abgeflachtem Verlauf der Extinktionskurve im Alpha-1-Globulinbereich, von diesen erwiesen sich 11 Patienten als homo- und heterozygote Träger von Mangelallelen des Pi Systems.
Weitere Defektträger fanden sich im Rahmen der Familienuntersuchung.
Die Phänotypen wurden unter Anwendung der isoelektrischen Fokussierung auf Polyacrylamidgel ermittelt.
Unter den nachuntersuchten Kindern ergab sich folgende Phänotypverteilung: zwei Patienten waren homozygote Träger des Allels Pi Z, und in beiden Fällen ergaben sich Hinweise auf eine Hepatopathie. Eines dieser Kinder wies eine Lebercirrhose mit Hepato-Splenomegalie und portaler Hypertension auf; im zweiten Fall deuteten - bei normaler Leberhistologie - lediglich die leicht erhöhten Werte von GOT und alkalischer Phosphatase auf eine Leberfunktionsstörung hin.
Ferner fanden sich weitere heterozygote Träger von Mangelallelen - zweimal Pi SZ, sechsmal Pi MZ und einmal die sehr seltene Konstellation Pi MP.
Eine Beziehung der jeweiligen Erkrankung zum A1AT-Mangel konnte bei den heterozygoten Kindern nicht gefunden werden.

Den Eltern heterozygoter Träger der Mangelvariante Pi Z wurde eine genetische Beratung ihrer Kinder vor einer späteren Eheschließung empfohlen - in der Erwartung, daß zu diesem Zeitpunkt exaktere Aussagen über die Krankheitsrisiken und -verläufe bei Defektträgern des Pi Systems vorliegen werden.

13. Tabellarischer Anhang (Tab.16)

Patienten der Univ. Kinderklinik mit einem Anteil der Alpha-1-Globuline ≦1 rel. %. Zeitraum November 1969 bis März 1978

Nr.	Patient	Geb.	Diagnose	A1-Globul. rel. %	Absol.wert g %	A1AT mg %
1	K. W.	25. 2.64	Hepato-Splenomegalie	0,5	0,033	unter 10
2	A. W.	15. 2.67	Leichte GPT-erhöhung, Leber-histol. o.B.	1	0,071	40
3	I. S.	28. 1.63	Anorexia mental.	1	0,070	96
4	S. F.	16. 2.75	rezid.Bronchitiden	1	0,075	134
5	S. E.	24. 3.67	Meteorismus	1	0,078	142
6	T. D.	3. 1.77	Bronchitis	1	0,073	144
7	A. Z.	26. 9.68	Alopezia areata tot. maligna	1	0,073	156
8	C. Z.	4. 2.67	Schwachsinn Krampfleiden	1	0,066	168

Nr.	Patient	Geb.	Diagnose	A1-Globul. rel. %	Absol.wert g %	A1AT mg %
9.	K. P.	20.10.70	Frühgeb., Hepato-megalie	1	0,056	168
10	M. M.	26. 4.72	Enuresis noct.	1	0,074	180
11	R. Z.	16. 5.67	rezidivierende Bronchitiden	1	0,074	187
12	A. Sch.	13.12.73	Ausschl. einer Nierenerkr.	1	0,072	218
13	S. K.	19. 5.69	Streptok. Infekt supraventr. ES	1	0,075	218
14	J. A.	24. 1.68	commotio cer.	1	0,073	286
15	Th.S.	28. 8.69	Hepatitis inf.	1	0,064	286
16	T. S.	7. 7.77	Erbrechen, Adduktoren-spasmus	1	0,062	286
17	S. S.	22. 7.77	Hepatomegalie, Soordyspepsie	1	0,061	150 bzw. 120
18	R. A.	12. 5.77	Cataracta cong.	1	0.056	320

Nr.	Patient	Geb.	Diagnose	A1-Globul. rel. %	Absol.wert g %	A1AT mg %
19	Mi. N.	30. 7.75	Hepato-Spleno-megalie, V. a. Fructoseintol.	1	0,066	340
20	M. S.	11. 6.76	RH - Inkompat., Frühgeburt	1	0,055	-
21	A. E.	7. 2.66	V. a. atyp. Reye Syndrom	1	0,048	350
22	Th. Sch.	5. 4.64	Diabetes mell.	1	0,066	-
23	K. W.	23.11.71	Pseudocroup	1	0,067	-
24	J. Ne.	16. 7.77	Neuroblastom	1	0,060	-
25	C. P.	25. 6.70	Nabelkoliken	1	0,070	-
26	J. Ku.	24. 4.77	Dyspepsie, Cram tabes	1	0,062	-
27	S. Z.	28. 6.69	Impet. contag. rezid. Infekt	1	0,082	-
28	D. S.	8. 1.77	Virusinfekt	1	0,061	-
29	T. E.	11.10.74	Heiserkeit	1	0,067	-

Nr.	Patient	Geb.	Diagnose	A1-Globul. rel. %	Absol.wert g %	A1AT mg %
30	S. Mü.	14. 7.66	Ausschl. e. vit. cordis	1	0,079	-
31	M. K.	6. 2.68	unkl. Bewußtlosigkeit	1	0,074	-
32	T. Dr.	2. 6.76	eitr. Mening.	1	0,076	-
33	R. S.	21. 9.68	rezid. nephrot. Syndrom	1	0,062	-
34	A. Sch.	12. 8.68	Schwachsinn	1	0,067	-
35	V. B.	28. 6.70	Schönl.-Henoch-Nephritis	1	0,069	-
36	S. Kr.	3. 1.74	Zust. n. Pyelonephritis	1	0,071	-
37	J. Ko.	24. 4.75	rezid. Fieberschübe	1	0,070	-
38	J. Ak.	2. 4.77	Peribronchitis	1	0,067	-
39	S. Sch.	3. 5.65	fragl. Cyanosezustände	1	0,072	-
40	W. Ph.	5. 4.63	rezid. nephrot. Syndrom	1	0,069	-

Nr.	Patient	Geb.	Diagnose	A1-Globul. rel. %	Absol.wert g %	A1AT mg %
41	S. Rö.	17. 2.71	Eisenmangel. anämie	1	0,067	-
42	G. S.	18. 7.67	nephrot.Syndr.	1	0,072	-
43	E. S.	21. 2.73	Enuresis noct. et diurna	1	0,072	-
44	I. St.	8. 8.66	unkl. Bauchschmerz, Sinusitis max.	1	0,081	-
45	A. So.	28. 8.66	rezid. unklare Bauchschmerzen	1	0,072	-
46	D. Wo.	4. 8.72	Sinusitis max.	1	0,087	-
47	P. Be.	15. 8.77	Pylorusstenose	1	0,059	-
48	S. Wo.	1. 2.77	Pseudocroup	1	0,062	-
49	S. Ba.	8.11.63	nephrot.Syndr. Diabet. mell.	1	0,060	-
50	D. Cr.	13.10.58	rezid. Diarrhoe	1	0,066	-

14. Literaturverzeichnis

1. Aagenaes, O., A. Matlary, K. Elgjo, E. Munthe, M. Fagerhol: Neonatal cholestasis in A1-Antitrypsin deficient children. Clinical, genetic and immunohistochemical findings. Acta paed. scand. 61 (1972) 632

2. Aigner, A., F. Gabl: A1-Antitrypsin bei chronischem Lungenemphysem. Wien. klin. Wschr. 82 (1970) 378

3. Alagille, D.: Recent advances in pediatric hepatology. Pediatr. Res. 11 (1977) 994

4. Allen, R.C., R.A. Harley, R. Talamo: A new method for determination of A1-Antitrypsin phenotypes using isoelectric focusing on polyacrylamide gel slabs. Am. J. clin. pathol. 62 (1974) 732

5. Alper, C.A.: Deficiency of A1-Antitrypsin Ann. intern. Med. 78 (1973) 298

6. Alper, C.A.: Plasma protein measurement as a diagnostic aid. New. Engl. J. Med. 291 (1974) 287

7. Alper, C.A., A.M. Johnson: A1-Antitrypsin deficiency and disease. Pediatrics 46 (1970) 837

8. Arnaud, P., C. Chapuis-Cellier, G. Souillet, R. Carron, G.B. Wilson, R. Creyssel, H.H. Fudenberg: High frequency of deficient Pi Phenotypes of A1-Antitrypsin in nonatopic infantile asthma. Trans. Ass. Amer. Phycns. 89 (1976) 205

9. Arnaud, P., R. Creyssel, C. Chapuis-Cellier: The detection of A1-Antitrysin variants (Pi system) by analytical thin layer electrofocusing in polyacrylamide gels. LKB application note 75 (1975)

10. Asarian, J., R.W. Archibald, J. Liebermann: Childhood cirrhosis associated with A1-Antitrypsin deficiency - a genetic, biochemical and morphologic study. J. Pediatr. 86 (1975) 844

11. Ascoli, M., C. Bezzola: Das Verhalten des antitryptischen Vermögens des Blutserums bei der croupösen Pneunomie.
Berl. klin. Wschr. 40 (1903) 391

12. Atkinson, G.W.: The role of proteolytic encymes in the pathogenesis of emphysema.
Ann. clin. Lab. Sci. 3 (1973) 345

13. Barry, R.E., J. Ford: Familial hypercholesterolaemia with A1-Antitrypsin deficiency.
Brit. med. J. 18 (1978) 413

14. Bell, R.S.: The radiographic manifestation of A1-Antitrypsin deficiency.
Radiology 95 (1970) 19

15. Bell, O.F., R.W. Carell: Basis of the defect in A1-Antitrypsin deficiency.
Nature (Lond.) 243 (1973) 410

16. Berg, N.O., S. Eriksson: Liver disease in adults with A1-Antitrypsin deficiency.
N. Engl. J. Med. 287 (1972) 1264

17. Blaise, E.: Serum A1-Antitrypsin deficiency and infantile liver disease.
Pediat. Res. 6 (1972) 378

18. Böhme, B., G. Roschlau, G. Heidl, C. Kemer: A1-Antitrypsinmangel im Kindesalter.
Dtsch. Gesundh. - Wes. 30 (1975) 2131

19. Bose, S., V.E. Headings, R.C. Young jr., R.C. Hackney jr.: Comparison of techniques for quantifying serum A1-Antitrypsin.
Biochem. Med. 8 (1973) 249

20. Brewerton, D.A., M. Webley, H.A. Murphy, A.M. Ward: The A1-Antitrypsin phenotype MZ in the acute anterior uveitis.
Lancet May 20 (1978) 1103

21. Briscoe, W.A., F. Kueppers, A.L. David, A.G. Bearn: Case of inherited deficiency of serum A1-Antitrypsin associated with pulmonary emphysema.
Amer. Rev. resp. Dis. 94 (1966) 529

22. Brunt, P.W.: Genetics of liver disease.
Clin. Gastroent. 2 (1973) 615

23. Brunt, P.W.: Antitrypsin and the liver.
GUT 15 (1974) 573

24. Bühlmann, A.A.: Lungenemphysem. Einteilung nach klinischen, röntgenologischen und funktionellen Gesichtspunkten.
Münch. med. Wschr. 116 (1974) 1627

25. Bundy, H.F., J.W. Mehl: Trypsin inhibitors of human serum. II. Isolation of the A1-Inhibitor and its partial characterization.
J. biol. Chem. 234 (1959) 1124

26. Burgert, W. jr.: A1-Antitrypsin deficiency.
Postgrad. Med. 47 (1970) 63

27. Burke, J.A., J.C. Kiesel, J.D. Blair: A1-Antitrypsin deficiency and liver disease in children.
Amer. J. Dis. Child. 130 (1976) 621

28. Calne, R.Y., R. Williams: Der jetzige Stand der Lebertransplantation.
Internist 17 (1976) 597

29. Camus, L., E. Gley: Action du serum sanguin sur quelques ferments digestif.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 49 (1897) 825

30. Case Record. New. Engl. J. Med. 287 (1972) 763

31. Case Record, New. Engl. J. Med. 289 (1973) 1301

32. Cegla, U.H., M. Huebner: Das Verhalten von A1-Antitrypsin und A2-Makroglobulin beim Menschen nach i.v. Injektion von 25 000 I.E. Trasylol.
Klin. Wschr. 52 (1974) 553

33. Christen, H., J. Ban, H. Halsband: Hereditary A1-Antitrypsin deficiency associated with congenital extrahepatic bile duct hypoplasia.
Klin. Wschr. 53 (1975) 90

34. Cox, D.W.: Defect in A1-Antitrypsin deficiency.
Lancet 2 (1973) 844

35. Cox, D.W., O. Huber: Rheumatoid arthritis and A1-Antitrypsin.
Lancet 1 (1976) 1216

36. Cruz, M., J.A. Molina, P. Pedrola, F. Monoz-Lopez: Cirrhosis and heterozygous A1-Antitrypsin deficiency in an 4-year-old girl.
Helv. paediat. Acta 30 (1975) 501

37. Dillard, G., A. Chanutin: The protease and antiprotease of plasma of patients with cancer and other disease.
Cancer Res. 9 (1949) 665

38. Editorial: Childhood liver disease with A1-Antitrypsin deficiency
Lancet 1 (1977) 82

39. Eriksson, S.: Pulmonary emphysema and A1-Antitrypsin deficiency
Acta med. Scand. 175 (1964) 197

40. Eriksson, S.: Antitrypsin deficiency in chronic obstructive lung disease.
Lancet 1 (1970) 891

41. Eriksson, S., C. Larsson: The sialyltransferase activity in A1-Antitrypsin deficiency.
Biochem. Biophys. Acta 445 (1976) 67

42. Eriksson, S., T. Moestrup, J. Hagerstrand: Liver, lung and malignant disease in heterozygous (Pi MZ A1-Antitrypsin) deficiency.
Acta Med. Scand. 198 (1975) 243

43. Evans, H.E., M. Levi, J. Mandl: Serum enzyme inhibitor concentrations in the respiratory distress syndrome.
Amer. Rev. resp. Dis. 101 (1970) 359

44. Exss, R., H.W. Rotthauwe, P.J. Schattenberg, V. Totovic, R. Müller, J. Sennekamp, H.G. Benkmann, H.W. Goedde:
A1-Antitrypsin-Mangel im Säuglingsalter.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 222

45. Fagerhol, M.K.: Serum Pi types in Norwegians.
Acta path. microbiol. Scand. 70 (1967) 421

46. Fagerhol, M.K.: The Pi system. Genetic variants of serum A1-Antitrypsin.
Series Haemat. 1 (1968) 153

47. Fagerhol, M.K.: Quantitative studies on the inherited variants of serum A1-Antitrypsin.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23 (1969) 97

48. Fagerhol, M.K.: Acid starch electrophoresis for detection of A1-Antitrypsin (pi types); outline of techniques employed currently.
In: Mittman, C. (Ed.): Pulmonary emphysema and proteolysis. Academic Press 1972 (New York) p. 145-149

49. Fagerhol, M.K.: Genetics of the Pi system.
In: Mittman, C.: Pulmonary emphysema and proteolysis. Academic Press 1972a (New York) p. 123-131

50. Fagerhol, M.K., Gedde-Dahl, T. jr.: Genetics of the Pi system.
Hum. Hered. 19 (1969) 354

51. Fagerhol, M.K., C.B. Laurell: The polymorphism of praealbumins and A1-Antitrypsin in human sera.
Clin. Chim. Acta 16 (1967) 199

52. Fagerhol, M.K., O.W. Tenfjord: Serum Pi types in some European, American, Asian and African populations.
Acta path. microbiol. Scand. 72 (1968) 601

53. Fallat, R., F. Kueppers, M. Powell, E. Lilker, J.A. Nadel, J.F. Murray: Chronic obstructive lung disease associated with A1-Antitrypsin deficiency.
Clin. Ros. 17 (1969) 165

54. Fisher, R.L., L. Taylor, S. Sherlock: A1-Antitrypsin deficiency in liver disease: The extent of the problem.
Gastroenterology 71 (1976) 646

55. Forsbeck, M., L. Ekenvall: Respiratory hazards from proteolytic encymes.
Lancet Sept. 2 (1978) 524

56. Frants, R.R., G.T. Noordhoeck, A.W. Eriksson: Separator isoelectric focusing for identification of A1-Antitrypsin (Pi M) subtypes.
Scand. J. clin. Lab. Invest 38 (1978) 457

57. Ganrot, P.O., C.B. Laurell, S. Eriksson: Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in A1-Antitrypsin deficiency.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 19 (1967) 205

58. Gastel, B. (ed.): A1-Antitrypsin deficiency
Johns Hopk. med. J. 142 (1978) 67

59. Gellis, S.S.: A1-Antitrypsin deficiency.
Amer. J. Dis. Child. 130 (1976) 392

60. Genz, T., J.P. Martin, N. Cleve: Classification of A1-Antitrypsin (Pi) phenotypes by isoelectrofocusing. Distinction of six subtypes of the Pi M phenotype.
Hum. Genet. 38 (1977) 325

61. Glasgow, J.F.T., D.H. Cox, A. Hercz, A. Sass-Kortsak: A1-Antitrypsin deficiency in children with chronic liver disease.
Acta Paediatr. Scand. 63 (1974) 159

62. Goedde, H.W., H.G. Benkmann, J. Christ, S. Singh, L. Hirth:
Gene frequencies of red cell adenosine deaminase, adenylatekinase, Phosphoglucomutase, acid phosphatase and serum A1-Antitrypsin (Pi) in a German population.
Hum. Genet. 10 (1970) 235

63. Goedde, H.W., L. Hirth, H.G. Benkmann, S. Singh, G.G. Wendt:
Family studies on the third component of complement (C3), A1-Antitrypsin and pseudocholinesterase polymorphism (locus E1 and E2) in the area of Marburg (Ger.)
Hum. Genet. 17 (1972) 85

64. Goldsmith, C., G. D'Abblaing, S. Chandor: Amniotic fluid proteins.
Lancet March 2 (1974) 367

65. Gräfenberg, J.: Antitrypsingehalt des menschlichen Blutes während der Schwangerschaft.
Münch. med. Wschr. 56 (1909) 702

66. Grob, P.J.: A1-Antitrypsin. In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde Band 38, Springer Verlag, 1976 p. 95

67. Haas, H.: Consilium - Leserbriefe: welche Bedeutung hat ein A1-Antitrypsinmangel?
Pädiat. Pädol. 8 (1973) 436

68. Hadchouel, M., M. Gautier: Histopathologic study of the liver in the early cholestatic phase of A1-Antitrypsin deficiency.
J. Pediat. 89 (1976) 211

69. Hahn, M.: Zur Kenntnis der Wirkungen des extravaskulären Blutes.
Berl. Klin. Wschr. 34 (1897) 499

70. Harada, S., K. Miyake, H. Suzuki, T. Oda: New phenotypes of serum A1-Antitrypsin in Japanese detected by gel slab isoelectric focusing.
Hum. Genet. 38 (1977) 133

71. Heidl, G. et al.: Casuistic contribution to A1-Antitrypsin deficiency with liver cirrhosis in adulthood (authors translation)
Zbl. allg. Pathol. 121 (1977) 229

72. Heimburger, N., H. Haupt, H.G. Schwick: Proteinase inhibitors of human plasma. In: Proceedings of the International Research Conference on proteinase Inhibitors; Fritz, H., H. Tscheche (ed.), Walter Gruyter, New York, 1971, p. 1

73. Hennemann, H.H., W.G. Stocker: A1-Antitrypsinmangel mit juvenilem Lungenemphysem.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 255

74. Hepper, N.G., L.F. Black, G.J. Gleich, F. Küppers: The prevalence of A1-Antitrypsin deficiency in selected groups of patients with chronic obstructive lung disease.
Mayo Clin. Proc. 44 (1969) 697

75. Hirschberger, M., G.B. Stickler: Neonatal hepatitis and A1-Antitrypsin deficiency. The prognosis in five patients.
Mayo Clin. Proc. 52 (1977) 241

76. Hofmann, S., P.J. Grob, A. Hany: A1-Antitrypsin - Genotyp - Bestimmung. Untersuchung in 2 Familien.
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 100

77. International A1-Antitrypsin Pi Workshop
Lancet 1 (1975) 118

78. Ishak, K.G., E.H. Jenis, M.L. Marshall, B.H. Bolton, G.C. Battistone: Cirrhosis of the liver associated with A1-Antitrypsin deficiency.
Arch. Path. 94 (1972) 445

79. Jacobsson, K.: Electrophoretic demonstration of two trypsin inhibitors in human blood serum.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 5 (1953) 97

80. James, K., M.L. Collins, H.H. Fuddenberg: A semiquantitative procedure for estimating serum antitrypsin levels.
J. Lab. clin. Med. 67 (1966) 528

81. Jeppsson, J.: Amino acid substitution Glu-Lys in A1-Antitrypsin Pi Z.
FEBS Lett. 65 (1976) 195

82. Johnson, A.M.: A1-Antitrypsin deficiency (letter).
Amer. J. Dis. Child. 126 (1973) 861

83. Johnson, A.M.: Genetic typing of A1-Antitrypsin by immunofixation electrophoresis. Identification of subtypes of Pi M.
J. Lab. clin. Med. 87 (1976) 152

84. Johnson, A.M., C.A. Alper: Deficiency of A1-Antitrypsin in Childhood liver disease.
Pediatrics 46 (1970) 921

85. Karitzky, D., Künzer, W.: Zur Prognose der Hepatopathie bei homozygotem A1-Antitrypsinmangel.
Mschr. Kinderheilk. 125 (1977) 472

86. Karitzky, D., R. Lesch, H.W. Goedde, I. Witt, N. Boehm, R. Beckmann, A. Jobke: Hepatopathie bei homozygotem A1-Antitrypsin-Mangel.
Dtsch. med. Wschr. 4 (1978) 161

87. Karitzky, D., M. Otto, J.P. Martin: Ikterus prolongatus durch heterozygoten A1-Antitrypsin-Mangel?
Klin. Wschr. 55 (1977) 1175

88. Kauffmann, J.C., A. Hany, P.J. Grob: A1-Antitrypsinmangel - Häufigkeit und Messung.
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971) 1473

89. Kellermann, G., E. Kleinmann, H. Walter: Zur Anwendbarkeit des Pi-Systems in der Vaterschaftsbegutachtung.
Z. Rechtsmed. 71 (1972) 24

90. Kellermann, G., H. Walter: Investigations of the population genetics of the A1-Antitrypsin polymorphism.
Hum. Genet. 10 (1970) 145

91. Kimbel, P., B. Mass, T. Ikeda, G. Weinbaum: Emphysema in dogs induced by leucocyte contents. In: Mittman, C. (ed.): Pulmonary emphysema and proteolysis. Academic Press 1972 (New York) p. 411

92. Künzer, W.: Zum A1-Antitrypsin-Mangel.
Klin. Pädiat. 189 (1977) 199

93. Küppers, F.: A1-Antitrypsin: physiology, genetics and pathology.
Humangenetik 11 (1971) 177

94. Küppers, F.: Heterozygous advantage in A1-Antitrypsin deficiency. In: Mittman, C. (ed.): Pulmonary emphysema and proteolysis. Academic Press 1972a (New York) p. 51

95. Küppers, F.: A1-Antitrypsin. In: Becker, P.E. (ed.): Humangenetik - ein kurzes Handbuch Bd. I/3 1975 Thieme p. 35

96. Küppers, F., L.F. Black: A1-Antitrypsin in its deficiency.
Amer. Rev. resp. Dis. 110 (1974) 176

97. Küppers, F., D. Brachertz, P.J. Czygan: Serum A1-Antitrypsin levels during the ovarian cycle.
Clin. Chim. Acta 39 (1972) 131

98. Küppers, F., W.A. Briscoe, A.G. Bearn: Hereditary deficiency of serum A1-Antitrypsin.
Science 146 (1964) 1678

99. Küppers, F., R. Fallat, R.K. Larson: Obstructive lung disease and A1-Antitrypsin deficiency gene heterozygosity.
Science 165 (1969) 899

100. Kuhlenschmidt, M.S., E.J. Yunis, R.M. Immarino: Demonstration of sialyl transferase deficiency in the serum of patients with A1-Antitrypsin deficiency and hepatic cirrhosis.
Lab. Invest. 31 (1974) 413

101. Landsteiner, K.: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe.
Zbl. Bakt. 27 (1900) 357

102. Larson, R.K., M.L. Barman, F. Küppers, H.H. Fuddenberg: Genetic and environmental determinants of chronic obstructive pulmonary disease.
Ann. Intern. Med. 72 (1970) 627

103. Laurell, C.B.: A screening test for A1-Antitrypsin deficiency.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 29 (1972) 247

104. Laurell, C.B., S. Eriksson: The electrophoretic A1-Globulin pattern of serum A1-Antitrypsin deficiency.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 15 (1963) 132

105. Laurell, C.B., T. Sveger, C.G.L. Junggren: A1-Antitrypsin deficiency - Pi genotype ZO, SO and MO.
Acta Pädiatr. Scand. 63 (1974) 855

106. Laurell, C.B., T. Sveger: Mass screening of newborn swedish infants for A1-Antitrypsin deficiency.
Amer. J. hum. Genet. 27 (1975) 213

107. Lawson, E.E., J.D. Bopp: Long-term follow-up of neonatal hepatitis: safety and value of surgical exploration.
Pediatrics 53 (1974) 650

108. Lawson, E.E., R.J. Grand: Juvenile A1-Antitrypsin deficiency: inevitable cirrhosis follows neonatal hepatitis (abstr.)
Pediat. Res. 9 (1975) 306

109. Lewis, J.H., R.M. Immarino, J.A. Spero, U. Hasiba: Antithrombin Pittsburgh: An A1-Antitrypsin variant causing hemorrhagic disease.
Blood 1 (1978) 129

110. Liebermann, J.: Frequency of heterozygous and homozygous A1-Antitrypsin deficiencies in patients with pulmonary emphysema.
Ann. intern. Med. 70 (1969) 1098

111. Liebermann, J.: A1-Antitrypsin deficiency.
Med. Clin. N. Amer. 57 (1973) 691

112. Liebermann, J.: Value of A1-Antitrypsin screening.
N. Engl. J. Med. 297 (1977) 454

113. Liebermann, J., L. Gaidulis, B. Garoutte, C. Mittman: Identification of the common A1-Antitrypsin phenotypes.
Chest. 62 (1972) 557

114. Liebermann, J., C. Mittman: Aids in screening for heterozygous A1-Antitrypsin deficiency.
Ann. intern. Med. 72 (1970) 809

115. Liebermann, J., C. Mittman: Screening for heterozygous A1-Antitrypsin deficiency: II.effect of other serum protein abnormalities.
Ann. intern. Med. 73 (1970) 9

116. Liebermann, J., C. Mittman, A. Schneider: Screening for homozygous and heterozygous A1-Antitrypsin deficiency.
J. Amer. med. Ass. 210 (1969) 2055

117. Lopez, V.V., O. Oetliker, J.B. Colombo, R. Butler: Ein Fall von familiärem A1-Antitrypsin-Mangel.
Helv. paediat. Acta 4 (1964) 296

118. Lubec, G., G. Weissenbacher, E. Balzar, H. Bugajer-Gleitmann: A1-Antitrypsin bei Kindern mit glomerulären Nierenkrankheiten.
Wien. klin. Wschr. 88 (1976) 271

119. Makino, S., C.E. Reed: Distribution and elimination of exogenous A1-Antitrypsin.
J. Lab. clin. Med. 75 (1970) 742

120. Mancini, G., A.O. Carbonara, J.F. Heremans: Immunochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2 (1965) 235

121. Martin, J.P., R. Charlionet, S. Sesboué, C. Ropartz: A1-Antitrypsin deficiency.
Lancet 1 (1976) 434

122. Mathis, R.K., E.F. Freier, C.E. Hunt, W. Kivit, L. Sharp: A1-Antitrypsin in the respiratory distress syndrome.
New Engl. J. Med. 288 (1973) 58

123. Matzen, R.N., P.I. Bader, W.D. Block: A1-Antitrypsin deficiency in clinical patients.
Ann. clin. Res. 9 (1977) 88

124. McPhie, J.L., Binnie, S., P.W. Brunt: A1-Antitrypsin deficiency and infantile liver disease.
Arch. Dis. Childh. 51 (1976) 584

125. Miale, T.D., D.L. Lawson, S. Demian. P.O. Teague, S.L. Wolfson: Possible involvement of blood platelet/megakaryocyte system in A1-Antitrypsin deficiency.
Lancet jul.9 1977 93

126. Mihas, A.A., B.I. Hirschowitz: A1-Antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis (letter).
Lancet nov.6 1976 1032

127. Mittman, C. (editor): Pulmonary emphysema and proteolysis.
Academic Press 1972 (New York)

128. Mittman, C., J. Liebermann, F. Marasso, A. Miranda: Smoking and chronic obstructive lung disease in A1-Antitrypsin deficiency.
Chest 60 (1971) 214

129. Mittman, C., J. Liebermann, A. Miranda: Effect of smoking on lung function in A1-Antitrypsin heterozygotes.
Clin. Res. 17 (1969) 553

130. Morin, T., J.P. Martin, G. Feldmann, B. Rueff, J.B. Benhamon, P. Ropartz: Heterozygous A1-Antitrypsin deficiency and cirrhosis in adults, a fortuitous association?
Lancet feb.1 (1975) 250

131. Moroz, S.P., E. Cutz, D.W. Cox, A. Sass-Kortsak: Liver disease associated with A1-Antitrypsin deficiency in childhood.
J. Pediat. 88 (1976) 19

132. Moroz, S.P., E. Cutz, J.W. Balfe, A. Sass-Kortsak: Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood cirrhosis associated with A1-Antitrypsin deficiency.
Pediatrics 57 (1976) 232

133. Morse, J.O., M.D. Lebowitz, D.J. Kudson, B. Burrows: A community study of the relation of A1-Antitrypsin levels to obstructive lung diseases.
New Engl. J. Med. 292 (1975) 278

134. Nicholls, M.G., E.D. Janus: Hashimoto's thyreoiditis and homozygous A1-Antitrypsin deficiency.
Aust. N. Z. J. Med. 3 (1973) 516

135. O'Brien, M.L., N.R.M. Buist, W.H. Murphey: Neonatal screening for A1-Antitrypsin deficiency.
J. Pediat. 92 (1978) 1006

136. Odievre, M.D., J.P. Martin, M. Hadchouel, D. Alagille: A1-Antitrypsin deficiency and liver disease in children: phenotypes, manifestations and prognosis.
Pediatrics 57 (1976) 226

137. Osswald, P., H. Gathmann: A1-Antitrypsinmangel. Manifestation im frühen Kindesalter.
25. Tagung der Süddeutschen Kinderärzte, Erlangen 1976

138. Ozawa, K., M. Laskowski jr.: The reactive site of trypsin inhibitors.
J. biol. Chem. 241 (1966) 3955

139. Palmer, P.E., G.J. Gherardi, J.M. Baldwin, H.J. Wolfe: Adult liver disease in SZ phenotype A1-Antitrypsin deficiency.
Ann. intern. Med. 88 (1978) 59

140. Piantelli, M., P.A. Pozzuoli, P. Musiani: A1-Antitrypsin in umbilical cord serum:
Pi - phenotypes and relationship with idiopathic respiratory distress syndrome.
Europ. J. Pediat. 127 (1978) 101

141. Pierce, J.A., More on Antitrypsin.
New Engl. J. Med. 287 (1972) 1095

142. Pierce, J.A., B. Eradio, T.A. Dew: Antitrypsin phenotypes in St. Louis.
J. Amer. med. Ass. 231 (1975) 609

143. Pierce, J.A., J.O. Jeppsson, C.B. Laurell: A1-Antitrypsin phenotypes determined by isoelectric focusing.
Analyt. Biochem. 74 (1976) 227

144. Porter, C.A., A.P. Mowat, P.J.L. Cook, O.W.G. Naynes, K.B. Shilkin, R. Williams: A1-Antitrypsin deficiency and neonatal hepatitis.
Brit. med. J. 3 (1972) 435

145. Rawlings, W. jr., J. Moss, H.S. Cooper, S.R. Hamilton: Hepatocellular carcinoma and partial deficiency of A1-antitrypsin (MZ).
Ann. intern. Med. 81 (1974) 771

146. Robin, E.D.: Summary. In: Mittman, C. (ed.): Pulmonary emphysema and proteolysis. Academic Press 1972 (New York) p. 527

147. Roth, S.: mündliche Mitteilung. (Veröffentlichung in Vorbereitung)

148. Roy, L.P., H.L. Webster: A1-Antitrypsin and membranoproliferative glomerulonephritis (letter).
Pediatrics 60 (1977) 784

149. Rubinstein, H.M., A.M. Jaffer, J.C. Kudrna, Y. Lertratanakul, A.J. Chandrasekhar, D. Slater, F.R. Schmid: A1-Antitrypsin deficiency with severe panniculitis - report of two cases.
Ann. intern. Med. 86 (1977) 742

150. Sachtleben, P.: Was heißt "Lebervergrößerung" im Kindesalter
Dtsch. med. Wschr. 7 (1978) 281

151. Schattenberg, P.J., V. Totovic, R. Müller: Frühkindliche Hepatopathie bei angeborenem A1-Antitrypsin-Mangel.
Med. Welt 28 (1977) 1759

152. Schmitz, A.: Über den Trypsin-Inhibitor des Blutes. 2. Mitteilung: Zur Kenntnis des Plasmatrypsinsystems.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 255 (1938) 234

153. Schultze, H.E., K. Heide, H. Haupt: A1-Antitrypsin aus Humanserum.
Klin. Wschr. 40 (1962) 424

154. Schultze, H.E., I. Göllner, K. Heide, M. Schönenberger, H.G. Schwick: Zur Kenntnis der Alpha-Globuline des menschlichen Normalserums.
Z. Naturforsch. 10 (1955) 463

155. Schumacher, G.F.B., M.J. Pearl: A1-Antitrypsin in cervical mucus.
Fertil. and Steril. 19 (1968) 91

156. Schwartz, R.H., J.D. Van Ess, K. Roghmann, W.J. Hall, R.W. Hyde, J.C. Vance: Screening for A1-Antitrypsin deficiency.
Pediat. Res. 9 (1975) 299

157. Schwick, H.G., N. Heimburger, H. Haupt: Antiproteasen des Humanserums.
Z. ges. inn. Med. 21 (1966) 193

158. Scott, J.H., C.L. Anderson, P.S. Shankar, A. Stavrides: A1-Antitrypsin deficiency with diffuse bronchiectasis and cirrhosis of the liver.
Chest 71 (1977) 535

159. Sharp, H.L.: A1-Antitrypsin deficiency.
Hospital Practice 6 (1971) 83

160. Sharp, H.L., R.A. Bridges, W. Krivit, E.F. Freier: Cirrhosis with A1-Antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder.
J. Lab. clin. Med. 73 (1969) 934

161. Simon, K.H.: Eine einfache Bestimmung des Serum - Antitrypsins und seine Bedeutung.
Med. Mschr. 24 (1970) 319

162. Smith, J.M.: A simple screening test for Antitrypsin deficiency.
Amer. Rev. resp. Dis. 105 (1972) 851

163. Streuli, R., P.J. Grob: Die diagnostische Bedeutung des A1-Antitrypsins.
Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977) 398

164. Sveger, T.: Liver disease in A1-Antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants.
New Engl. J. Med. 294 (1976) 1316

165. Sveger, T.: A1-Antitrypsin deficiency in early childhood.
Pediatrics 62 (1978) 22

166. Talamo, R.C.: The A1-Antitrypsin in man.
J. Allergy clin. Immunol. 48 (1971) 240

167. Talamo, R.C.: Basic and clinical aspects of the A1-Antitrypsin.
Pediatrics 56 (1975) 91

168. Talamo, R.C.: A1-Antitrypsin deficiency and emphysema (editorial).
Chest 72 (1977) 421

169. Talamo, R.C., J.D. Allen, M.G. Kahan, K.F. Austen: Hereditary A1-Antitrypsin deficiency.
New Engl. J. Med. 278 (1968) 345

170. Talamo, R.C., J.B. Blennerhasset, K.F. Austen: Current concepts. Familial emphysema and A1-Antitrypsin deficiency.
New Engl. J. Med. 275 (1966) 1301

171. Talamo, R.C., M. Feingold: Infantile cirrhosis with hereditary A1-Antitrypsin deficiency: clinical improvement in two siblings.
Amer. J. Dis. Child. 125 (1973) 845

172. Talamo, R.C., C.E. Langley, J.C. Barber, M.B. Berman, N.E. Hyslop: Distribution and quantitation of A1-Antitrypsin in dilute biological fluids: Its localized increase in tears of patients with corneal ulceration.
Pediat. Res. 6 (1972) 119

173. Talamo, R.C., C.E. Langley, B.W. Levine, H. Kazemi: Genetic versus quantitative analysis of serum A1-Antitrypsin.
New Engl. J. Med. 287 (1972) 1067

174. Talamo, R.C., C.E. Langley, C. Reed, S. Makino: A1-Antitrypsin deficiency: a variant with no detectable A1-Antitrypsin.
Science 181 (1973) 70

175. Talamo, R.C., H. Levison, M.J. Lynch, A. Hercz, N.E. Hyslop, H.W. Bain: Symptomatic pulmonary emphysema in childhood associated with hereditary A1-Antitrypsin and elastase inhibitor deficiency.
J. Pediat. 79 (1971) 20

176. Theodoropoulos, G., A. Fertakis, C. Archimandritis, C. Kapordelis, B. Angelopoulos: A1-Antitrypsin phenotypes in cirrhosis and hepatoma.
Acta hepato-gastroent. 23 (1976) 114

177. Townley, R., F. Ryning, H. Lynch, A. Brody: Obstructive lung disease in hereditary A1-Antitrypsin deficiency .
J. Amer. med. Ass. 214 (1970) 325

178. Vance, J.C., W.J. Hall, R.H. Schwartz, R.W. Hyde, K.J. Roghmann, G.C. Mudholkar: Heterozygous A1-Antitrypsin deficiency and respiratory function in children.
Pediatrics 60 (1977) 263

179. Vithayasai, V., J.S. Hyde: Heterozygous A1-Antitrypsin deficiency in asthma.
Proc. Inst. Med. Chic. 29 (1972) 135

180. Ward, P.A., R.C. Talamo: Deficiency of the chemotactic factor inactivator in human sera with A1-Antitrypsin deficiency.
J. clin. Invest. 52 (1973) 516

181. Weeke, B., P.A. Krasilnikow: The concentration of 21 serum proteins in normal children and adults.
Acta med. scand. 192 (1972) 149

182. Wehinger, H., D. Karitzky, I. Witt: Familiärer Mangel an A1-Antitrypsin.
Z. Kinderheilk. 110 (1971) 115

183. Weiser, M.M., J.T. Lamont, W.A. Walker: A1-Antitrypsin deficiency - a defect of secretion.
New Engl. J. Med. 300 (1975) 205

184. Wieser, O., K. Puganigg: A1-Antitrypsinmangel und chronische Bronchitis.
Wien. med. Wschr. 126 (1976) 455

185. Williams, W.D., L.F. Fajardo: A1-Antitrypsin deficiency - a hereditary enigma.
Amer. J. clin. Path. 61 (1974) 311

186. Wüthrich, B., M. Schwarz-Speck: Asthma bronchiale nach beruflicher Exposition mit proteolytischen Enzymen (Bacillus - subtilis - Proteasen).
Schweiz. med. Wschr. 100 (1970) 1908

187. Yoshida, A., J. Liebermann, L. Gaidulis, C. Ewing: Molecular abnormality of human A1-Antitrypsin variant (Pi ZZ) associated with plasma activity deficiency.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 73 (1976) 1324

188. Yoss, B.S., P.J. Lipsitz: Hepatic decompensation following general anaesthesia in A1-Antitrypsin deficiency (letter).
Amer. J. Dis. Child. 130 (1976) 1376

Frau Dr. E. Latta und Herrn Prof. Dr. J. Dittrich bin ich für die Betreuung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Wichtige Anregungen verdanke ich ferner Herrn Dr. S.L. Roth.

Frau Niedlich (Labor der Kinderklinik), Frau Cramer und Frau Teichmann (Labor Prof. Dr. Havemann) danke ich für ihre Beratung und Unterstützung bei den laborchemischen Untersuchungen.

L e b e n s l a u f

Name:	Keitzer
Vorname:	Rolf Otto
Geburtsdatum:	6.11.1949
Geburtsort:	Angersbach

1956 - 1960	Besuch der Volksschule in Angersbach
1960 - 1968	Besuch des Gymnasiums in Lauterbach
20.06.1968	Abitur des sprachlichen Zweiges
01.10.1968 - 31.03.1970	Grundwehrdienst als Beamter im Bundesgrenzschutz
SS 1970 und WS 1970/71	Studium der Psychologie an der Universität Gießen
SS 1971	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Marburg
06.09.1973	Physikum in Marburg
WS 1973/74 SS 1974	klinisches Studium am Akademischen Lehrkrankenhaus in Fulda
WS 1974/75	Fortsetzung des Medizinstudiums in Marburg
03.02.1977	Ärztliche Prüfung in Marburg
01.03.1977 - 31.08.1977	Medizinalassistent an der Medizinischen Poliklinik in Marburg
01.10.1977 - 31.03.1978	Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Nienburg (Bollmanns Stiftung)
01.04.1978 - 31.12.1978	Fertigstellung der Promotion an der Univ. Kinderklinik in Marburg, Vertretungen in Allgemeinpraxen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Gießen: Bister, Blasius, Dodt, Franzen, Janke, König, Lueken, Wewetzer, Wiesner,

in Marburg: Amon, Aurich, Aziz, Braasch, Dimroth, Golenhofen, Haberich, Hensel, Karlson, Koecke, Ludwig, Oehmig, Petry, Remschmidt, Rohen, Schneider, Streicher, Wehrmeyer, Wesemann, Wiegand,

in Fulda: Allner, Bässler, Chiari, Göltner, Gunkel, Kläring, Nieth, Planz, Quast, Reitter, Rind, Schallmeyer, Slenzka,

in Marburg: Bode, Buchholz, Daume, Dittrich, Eißner, Eschenbach, Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Graul, Grundner, Hamelmann, Hardewig, Hering, Heß, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Ihm, Jacob, Kaffarnik, Klaus, Kleinsasser, Koransky, Latta, Lauer, Lütcke, Mannheim, Maroske, Martini, Massarrat, Neurath, Oepen I., Oepen H., Pots, Richter, Rupec, Siegert, Schmitz-Moormann, Solcher, Straub, Thoenes, Troidl, Turss, Uhlarik, Vielhauer, Weder, Welge-Luessen, Willenbockel.